INDICE

AIMAFIX ... 2

COUMADIN COMPRESSE ... 11

EMOCLOT ... 25

KONAKION COMPRESSE, GOCCE, FIALE ... 34

MINIRIN/DDAVP SOLUZIONE INIETTABILE ... 41

NOVOSEVEN 1,2 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE ... 48

SINTROM COMPRESSE ... 59

TRANEX ... 69

UGUROL ... 73

UMAN COMPLEX ... 80

WILFACTIN ... 89

N.B. Le schede tecniche dei farmaci contenute in questo documento sono tratte dal portale Torrinomedica **http://www.torrinomedica.it/**

AIMAFIX

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AIMAFIX

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore IX della coagulazione del plasma umano.

AIMAFIX si presenta come polvere e solvente per soluzione per infusione contenente:

	AIMAFIX 200 UI/5 ml	AIMAFIX 500 UI/10 ml	AIMAFIX 1000 UI/10 ml
fattore IX della coagulazione del plasma umano	200 UI/flaconcino	500 UI/flaconcino	1000 UI/flaconcino
fattore IX della coagulazione del plasma umano ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili	40 UI/ml (200 UI/5 ml)	50 UI/ ml (500 UI/10 ml)	100 UI/ ml (1000 UI/10 ml)
volume solvente	5 ml	10 ml	10 ml

L'attività (UI) è determinata usando il metodo coagulativo della Farmacopea Europea.

L'attività specifica di AIMAFIX è circa 100 UI/ mg di proteine.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Il medicinale si presenta come una polvere bianca o giallo pallida, o solido friabile.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE
04.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia B (deficienza congenita di fattore IX).

Questo prodotto può essere impiegato nel trattamento della deficienza acquisita di fattore IX.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della deficienza di fattore IX, dalla sede e dall'entità dell'emorragia, dalla condizione clinica del paziente.

Il numero di unità di fattore IX somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), correlate allo standard attuale dell'OMS per i prodotti del fattore IX. L'attività del fattore IX nel plasma è espressa o come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative ad uno standard internazionale per il fattore IX plasmatico).

L'attività di una Unità Internazionale di fattore IX è equivalente a quella della quantità di fattore IX contenuto in un millilitro di plasma umano normale.

Il calcolo della dose di fattore IX necessaria si basa sulla osservazione empirica che 1 UI di fattore IX per Kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX plasmatico dello 0,8% dell'attività normale. La dose necessaria viene calcolata usando la seguente formula:

Unità necessarie = peso corporeo (Kg) x aumento desiderato di fattore IX (%) (UI/dl) x (reciproco del recupero osservato)

La quantità da somministrare e la frequenza delle applicazioni devono essere sempre guidate dall'efficacia clinica nel singolo caso. Raramente i prodotti di fattore IX devono essere somministrati più di una volta al giorno.

Nel caso dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore IX nel periodo corrispondente non deve scendere al di sotto del dato livello di attività plasmatica (in % del normale). La seguente tabella può essere usata come riferimento in episodi emorragici e chirurgici:

Grado di emorragia/Tipo di procedura chirurgica	**Livello di fattore IX necessario (%)(UI/dl)**	**Frequenza delle dosi (ore)/Durata della terapia (giorni)**
Emorragia		
Emartro precoce, emorragia muscolare o emorragia orale	20 - 40	Ripetere ogni 24 ore. Almeno 1 giorno, finché l'episodio emorragico indicato dal dolore è risolto o si è raggiunta la guarigione.
Emartro, emorragia muscolare o ematoma più estesi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per 3 - 4 giorni o più, finché il dolore e l'invalidità grave sono passati.
Emorragie a rischio di vita	60 - 100	Ripetere l'infusione da 8 a 24 ore finché il sintomo è passato.
Chirurgia		
Chirurgia minore (incluse estrazioni dentarie)	30 - 60	Ogni 24 ore, almeno 1 giorno, fino alla guarigione.
Chirurgia maggiore	80 - 100 (pre- e post-operazione)	Ripetere l'infusione da 8 a 24 ore fino ad una adeguata guarigione della ferita; poi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere un'attività di fattore IX da 30% a 60% (UI/dl).

Durante il corso del trattamento, è richiesta un'appropriata determinazione dei livelli di fattore IX per regolare la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni. In particolare, nel caso di grandi interventi chirurgici, è indispensabile controllare accuratamente la terapia sostitutiva per mezzo di analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore IX). Le risposte al fattore IX possono variare nei singoli pazienti, raggiungendo diversi livelli del recupero *in vivo* e mostrando una emivita differente.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine delle emorragie in pazienti con emofilia B grave le dosi usuali sono da 20 a 40 UI di fattore IX per kg di peso corporeo a intervalli di 3 - 4 giorni. In alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli terapeutici più brevi o dosi più elevate.

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di AIMAFIX nei bambini di età inferiore a 6 anni.

I pazienti devono essere controllati per lo sviluppo di inibitori del fattore IX. Se i livelli di attività plasmatica di fattore IX attesi non sono raggiunti, o se l'emorragia non è sotto controllo con una dose appropriata, si deve eseguire un'analisi per determinare se è presente un inibitore del fattore IX. In pazienti con alti livelli di inibitore, la terapia con fattore IX può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche. Il trattamento di tali pazienti deve essere diretto da un medico con esperienza nella cura di pazienti emofiliaci.

Vedere anche sezione 4.4.

Modo di somministrazione

Sciogliere la polvere come descritto al punto 6.6.

Il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa, per iniezione o infusione lenta.

Si raccomanda di non somministrare dosi superiori a 100 UI/Kg di peso corporeo pro die.

La velocità di infusione deve essere valutata per ogni singolo paziente.

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilitàal principio attivo o ad uno qualunque degli eccipienti.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Come con qualunque prodotto proteico endovenoso, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico.

Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore IX. I pazienti devono essere informati sui primi segni di reazioni di ipersensibilità incluso orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi. I pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente la somministrazione del prodotto e di contattare il proprio medico se questi segni si manifestano.

In caso di shock devono essere seguite le linee guida specifiche attuali della terapia dello shock.

Sicurezza virale

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano specialità medicinali preparate da sangue o plasma umano non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure prese sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come HIV, HBV e HCV e per il virus senza involucro lipidico come HAV. Le misure prese possono avere un effetto limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave in gravidanza (infezione fetale) ed in individui con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (es. anemia emolitica).

Una vaccinazione appropriata (epatite A e B) dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono fattore IX della coagulazione del plasma umano regolarmente.

È fortemente consigliato che ogni volta che si somministra AIMAFIX ad un paziente, siano registrati sia il nome che il numero di lotto del prodotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

Dopo trattamenti ripetuti con fattore IX della coagulazione del plasma umano i pazienti devono essere controllati per lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) che devono essere quantificati in Unità Bethesda (BU) usando appropriati test biologici.

Ci sono segnalazioni in letteratura che mostrano una correlazione tra presenza di inibitori del fattore IX e reazioni allergiche. Perciò, in pazienti che manifestano reazioni allergiche, deve essere presa in considerazione la presenza di un inibitore. Da notare che i pazienti con inibitori di fattore IX possono avere un maggior rischio di anafilassi ad una successiva esposizione con fattore IX.

A causa del rischio di reazioni allergiche con i concentrati di fattore IX, la somministrazione iniziale di fattore IX deve avvenire, in accordo con il parere del medico curante, sotto controllo medico e in un ambiente dove può essere fornita un'appropriata cura medica per le reazioni allergiche.

Poiché l'uso di concentrati di fattore IX è stato storicamente associato con lo sviluppo di complicanze tromboemboliche, con un rischio più elevato per i preparati scarsamente purificati, l'impiego di prodotti contenenti fattore IX può essere potenzialmente rischioso in pazienti con segni di fibrinolisi ed in quelli con coagulazione intravascolare disseminata (CID). Pertanto, a causa del rischio potenziale di complicanze trombotiche, quando si somministra questo prodotto a pazienti con epatopatie, a quelli in periodo post-operatorio o a pazienti a rischio di fenomeni trombotici o CID, dovrebbe essere intrapresa, mediante appropriati test biologici, una sorveglianza clinica per individuare i primi segni di coagulopatie trombotiche e da consumo. In ognuna di queste situazioni, il beneficio del trattamento con AIMAFIX dovrebbe essere valutato in rapporto al rischio di tali complicazioni.

04.5 Interazioni

Non sono conosciute interazioni del concentrato di fattore IX della coagulazione del plasma umano con altri prodotti medicinali.

04.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore IX. In base al raro manifestarsi dell'emofilia B nelle donne, dati sull'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento non sono disponibili. Pertanto il concentrato di fattore IX della coagulazione del plasma umano può essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

04.8 Effetti indesiderati

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, parestesia, vomito, respiro sibilante) sono state osservate raramente in pazienti trattati con prodotti contenenti fattore IX. In alcuni casi queste reazioni sono progredite ad anafilassi acuta e si sono manifestate in stretta associazione temporale con lo sviluppo di inibitori del fattore IX (vedere anche la sezione 4.4).

La sindrome nefrosica è stata riportata in seguito a tentativo di induzione di tolleranza immunologica in pazienti con emofilia B con inibitori del fattore IX e anamnesi di reazioni allergiche.

In casi rari è stata osservata febbre.

Pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti del fattore IX (inibitori). La presenza di questi inibitori si manifesta con una insufficiente risposta clinica. In tali casi, è consigliabile contattare un centro specializzato in emofilia.

Non ci sono dati sulla comparsa di inibitori nei pazienti trattati con AIMAFIX.

Esiste un potenziale rischio di eventi tromboembolici in seguito alla somministrazione di prodotti contenenti fattore IX, con un rischio maggiore per i preparati scarsamente purificati. L'uso di prodotti di fattore IX a basso grado di purezza è stato associato con casi di infarto miocardico, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. L'uso di fattore IX ad elevato grado di purezza è raramente associato alla comparsa di tali effetti collaterali.

Non ci sono dati consistenti sulla frequenza degli effetti indesiderati ricavati da studi clinici. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	**Effetti indesiderati (MedDRA PT*)**
Patologie cardiache	Infarto miocardico, tachicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico	Coagulazione intravascolare disseminata, sviluppo di inibitori del fattore IX (inibizione del fattore IX)
Patologie del sistema nervoso	Letargia, parestesia, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Embolia polmonare (embolia polmonare e infarto polmonare), respiro sibilante (sibilo)
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito
Patologie renali e urinarie	Sindrome nefrosica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema, orticaria
Patologie vascolari	Rossore, ipotensione, trombosi venosa, eventi tromboembolici (embolia e trombosi)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore e sensazione urticante in sede di infusione (dolore in sede di infusione), brividi, senso di costrizione toracica (fastidio al torace), febbre (piressia).
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità o reazioni allergiche (ipersensibilità), anafilassi acuta
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza

* laddove non ci sia corrispondenza tra la descrizione riportata per gli effetti indesiderati con i termini preferiti (Preferred Term-PT) del dizionario MedDRA, quest'ultimi sono riportati tra parentesi

Per la sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere la sezione 4.4.

04.9 Sovradosaggio

Non è stata riportato nessun sintomo di sovradosaggio con fattore IX della coagulazione del plasma umano.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
05.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antiemorragici: fattore IX della coagulazione del sangue. Codice ATC: B02BD04.

Il fattore IX è una glicoproteina a catena singola con un peso molecolare di circa 68.000 Dalton. È un fattore della coagulazione vitamina K-dipendente ed è sintetizzato nel fegato. Il fattore IX è attivato dal fattore XIa nel sistema intrinseco della coagulazione e dal complesso fattore VII/fattore tissutale nel sistema estrinseco. Il fattore IX attivato, in combinazione con il fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina, quindi, converte il fibrinogeno in fibrina con formazione del coagulo.

L'emofilia B è un disordine della coagulazione del sangue. È ereditaria e legata al sesso e dovuta a diminuiti livelli di fattore IX. Porta ad abbondanti emorragie nelle articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontaneamente sia come conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. Con la terapia sostitutiva i livelli plasmatici di fattore IX sono aumentati, perciò è possibile una correzione provvisoria della deficienza del fattore ed una correzione della tendenza al sanguinamento.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

L'infusione del concentrato di fattore IX della coagulazione del plasma umano in pazienti con emofilia B porta ad un recupero dell'attività plasmatica del fattore IX che va dal 30 al 60%.

L'emivita plasmatica del fattore IX va da 16 a 30 ore con una media di 24 ore.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore IX della coagulazione del plasma umano (del concentrato) è un normale costituente del plasma umano ed agisce come il fattore IX endogeno.

Il controllo della tossicità della singola dose non è rilevante in quanto dosi maggiori causano un sovraccarico.

Il controllo della tossicità di dosi ripetute nell'animale è impraticabile per l'interferenza dello sviluppo di anticorpi verso la proteina eterologa.

Anche dosi diverse volte più grandi di quelle consigliate per Kg di peso corporeo nell'uomo, non mostrano effetti tossici negli animali da esperimento.

Dato che l'esperienza clinica non fornisce alcuna indicazione di effetti oncogeni e mutageni del fattore IX della coagulazione del plasma umano, non vengono considerati imperativi gli studi sperimentali, con particolare riguardo a quelli su specie eterologhe.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
06.1 Eccipienti

Flaconcino di polvere

Sodiocloruro

Sodiocitrato

Glicina

Eparinasodica

Antitrombina III umana concentrata

Flaconcino di solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

AIMAFIX non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

Devono essere usati solo dispositivi per l'iniezione/infusione acclusi alla confezione in quanto si può avere inefficacia del trattamento per assorbimento del fattore IX della coagulazione del plasma umano alle pareti interne di alcuni dispositivi da infusione.

06.3 Periodo di validità

2 anni.

Una volta ricostituito il prodotto va usato immediatamente.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2℃ - 8℃). Non congelar e.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Un flaconcino in vetro di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente la polvere; un flaconcino in vetro di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente il solvente; un set sterile e apirogeno, monouso costituito da un dispositivo a tripla via per la ricostituzione, da una siringa per iniezione e da un ago a farfalla con tubicino in PVC.

AIMAFIX 200 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flacone polvere + 1 flacone solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione.

AIMAFIX 500 UI / 10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flacone polvere + 1 flacone solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione.

AIMAFIX 1000 UI / 10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flacone polvere + 1 flacone solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Ricostituzione della polvere con il solvente:

1. portare la polvere ed il solvente a temperatura ambiente;
2. togliere le capsule di protezione dei flaconcini di polvere e di solvente;

3. pulire con alcool le superfici dei tappi dei due flaconcini;

4. aprire la confezione del dispositivo togliendo la parte superiore; fare attenzione a non toccare l'interno;

5. non rimuovere il dispositivo dalla confezione;

6. capovolgere la scatola del dispositivo ed inserire il puntale in plastica attraverso il tappo del flaconcino di solvente);

7. afferrare il bordo della scatola del dispositivo e sfilarla liberando il dispositivo;

8. tenere il dispositivo collegato al flaconcino del solvente; capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo;

9. inserire l'altro puntale in plastica attraverso il tappo del flaconcino con la polvere; il vuoto presente nel flaconcino di polvere farà si che il solvente sia aspirato all'interno del flaconcino di polvere;

10. agitare moderatamente fino a completa solubilizzazione; assicurarsi che il prodotto sia disciolto completamente, altrimenti il principio attivo non passerà attraverso il filtro del dispositivo.

Il liofilizzato può essere disciolto più rapidamente scaldando il solvente a bagnomaria e continuando a scaldare il flaconcino dopo la ricostituzione non superando mai la temperatura di 37°C.

Se la polvere non è interamente disciolta si ha una perdita di attività legata alla filtrazione. Facendo scendere il solvente lentamente lungo le pareti del flaconcino si evita la formazione di schiuma.

Tempo di ricostituzione mediamente inferiore a 3 minuti.

Somministrazione della soluzione

La soluzione si presenta limpida o lievemente opalescente.

Prima della somministrazione ispezionare visivamente la soluzione per individuare corpuscoli o alterazioni cromatiche. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

1. abbassare la valvola del dispositivo verso il flaconcino di polvere contenente la soluzione ricostituita e rimuovere il cappuccio che la ricopre;

2. riempire d'aria la siringa tirando indietro lo stantuffo, collegarla al dispositivo ed iniettare l'aria nel flaconcino della polvere contenente la soluzione ricostituita;

3. tenendo fermo lo stantuffo, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino della polvere si venga a trovare sopra il dispositivo ed aspirare il concentrato nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente;

4. riportare la valvola lateralmente, nella sua posizione originale e scollegare la siringa;

5. collegare l'ago a farfalla alla siringa ed infondere od iniettare lentamente per via endovenosa.

Una volta che i flaconcini sono stati aperti il contenuto deve essere usato immediatamente.

La soluzione ricostituita e trasferita nella siringa deve essere somministrata immediatamente.

Il contenuto del flaconcino deve essere adoperato in una unica somministrazione.

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIMAFIX 200 UI/ 5 ml polvere e solvente per soluzione per infusione + set per la ricostituzione e la somministrazione - AIC n. 025841077

AIMAFIX 500 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione + set per la ricostituzione e la somministrazione - AIC n. 025841089

AIMAFIX 1000 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione per infusione + set per la ricostituzione e la somministrazione - AIC n. 025841103

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2005

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2010

COUMADIN COMPRESSE

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COUMADIN 5 mg compresse

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: warfarin sodico mg 5

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi e terapia dell'embolia polmonare, della trombosi venosa profonda, della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale cronica, a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche, a trombosi murale intracardiaca, a infarto miocardico acuto. Profilassi del reinfarto.

Indicazioni	*Range terapeutici (INR)*	*Durata*
Trattamento e prevenzione secondaria dell'embolia polmonare:		
In assenza di rischio tromboembolico persistente	2-3	3-6 mesi
In presenza di condizioni trombofiliche o di episodi recidivanti	2-3	da stabilire caso per caso
Trattamento e prevenzione secondaria della trombosi venosa profonda:		
In assenza di rischio tromboembolico persistente	2-3	3-6 mesi
In presenza di condizioni trombofiliche o di episodi recidivanti	2-3	da stabilire caso per caso
Prevenzione della trombosi venosa profonda per pazienti ad alto rischio, ad esempio in chirurgia ortopedica, come seconda scelta in alternativa all'eparina a basso peso molecolare	1.5-2.5	7-10 giorni

Tromboembolia arteriosa	3-4.5*	indefinita
Fibrillazione atriale cronica:		
di recente insorgenza da sottoporre a cardioversione	2-3	almeno 2 sett. prima
		almeno 3 sett. dopo la cardioversione
Protesi valvolari:		
meccaniche	3-4.5*	indefinita
biologiche	2-3	3 mesi
Trombosi murale intracardiaca	2-3	fino a scomparsa della trombosi
Infarto miocardico:		
prevenzione del rischio tromboembolico	2-3	3 mesi
Prevenzione del reinfarto	3-4.5*	almeno 3 anni

04.5 Interazioni

E' essenziale che vengano effettuati controlli periodici del PT/INR o di altri adeguati test di coagulazione.

Numerosi fattori esogeni ed endogeni, da soli o in combinazione, inclusi viaggi, variazioni della dieta, fattori ambientali, stato fisico e assunzione di altri medicinali, possono influenzare la risposta del paziente agli anticoagulanti. Solitamente è buona norma controllare la risposta del paziente con ulteriori determinazioni del PT/INR nel periodo immediatamente successivo alla dimissione dall'ospedale e ogni qualvolta vengano assunti, sospesi o presi irregolarmente altri medicinali. Di seguito vengono elencati alcuni dei fattori che possono influenzare la risposta agli anticoagulanti; comunque, anche altri fattori possono influenzarne la risposta.

I medicinali possono interagire con Coumadin attraverso meccanismi farmacodinamici o farmacocinetici. I meccanismi farmacodinamici alla base dell'interazioni farmacologiche con Coumadin sono: sinergismo (disordini dell'emostasi, sintesi ridotta dei fattori della coagulazione); antagonismo competitivo (vitamina K); disfunzioni nel controllo fisiologico del metabolismo della vitamina K (resistenza ereditaria). I meccanismi farmacocinetici alla base dell'interazione farmacologiche con Coumadin sono prevalentemente dovuti a induzione enzimatica, inibizione enzimatica e legame ridotto alle proteine plasmatiche. Ãˆ importante notare che alcuni farmaci possono interagire con Coumadin con più di un meccanismo.

I seguenti fattori, da soli o in combinazione, possono causare un aumento dei valori di PT/INR.

Fattori endogeni

discrasie ematiche (vedere paragrafo "Controindicazioni")

febbre alta diarrea

ipertiroidismo

disordini epatici:
- epatite infettiva
- ittero

carenze nutrizionali

cancro

steatorrea

malattie vascolari del collagene

deficienza di Vit. K

insufficienza cardiaca congestizia

Fattori esogeni

Di seguito sono elencate le potenziali interazioni medicamentose che possono essere riscontrate con Coumadin:

Inibitori della 5-lipossigenasi

Stimolanti del sistema adrenergico centrale

Medicinali per combattere l'alcolismo

Analgesici

Anestetici per inalazione

Antiandrogeni

Antiaritmici *

Antibiotici *

- Aminoglicosidi (orali)

- Cefalosporine parenterali

- Macrolidi

- Miscellanee

- Penicilline e.v ad alte dosi

- Chinoloni

- Fluorochinoloni

- Sulfonamidi a lunga durata di azione

- Tetracicline

Anticoagulanti

Anticonvulsivanti *

Antidepressivi *

Antimalarici

Antineoplastici *

Antiamebici/antimicrobici

Antiaggreganti piastrinici

Antitiroidei *

Betabloccanti

Bromelaine

Colelitiasici

Antidiabetici orali

Diuretici *

Antifungini sistemici *

Antiulcera e Antiacidi *

Farmaci contro la colite ulcerosa

Farmaci che accelerano la motilità gastrointestinale

Antigotta

Antiemorroidali

Farmaci epatotossici

Prodotti di erboristeria

Iperglicemizzanti

Antipertensivi di urgenza

Ipnotici *

Ipolipemizzanti

Antagonisti del recettore dei leucotrieni

Inibitori delle monoamino ossidasi (MAO)

Narcotici

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Enzimi proteolitici

Psicostimolanti

Pirazoloni

Salicilati

Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina

Steroidi adrenocorticoidi*

Steroidi anabolizzanti (derivati del 17-alchiltestosterone)

Trombolitici

Farmaci tiroidei

Antitubercolari *

Uricosurici

Vaccini

Vitamine

* Sono stati riportati valori di PT/INR sia diminuiti che innalzati

Medicinali specifici riportati

Acetoamminofenone

Acido amminosalicilico

Acido etacrinico

Acido mefenamico

Acido nalidissico

Alcol*

Allopurinolo

Alotano

Amiodarone HCl

Aspirina

Attivatore del plasminogeno tessutale (t-PA)

Azitromicina

Cefamandolo

Cefotetan

Cefoxitina

Ceftriaxone

Cenodiolo

Chinidina

Chinino

Ciclofosfamide*

Cimetidina

Ciprofloxacina

Cisapride

Claritromicina

Clofibrato

Cloramfenicolo

Clorpropamide

Colestiramina*

Danazolo

Danshen (erba cinese)

Destrano

Destrotirossina

Diazossido

Diclofenac

Dicumarolo

Diflunisal

Disulfiram

Dossiciclina

Eparina

Eritromicina

Estratti tiroidei

Fenilbutazone

Fenitoina*

Fenofibrato

Fenoprofene

Fluconazolo

Fluorouracile

Fluoxetina

Flutamide

Fluvastatina

Fluvoxamina

Glucagone

Ibuprofene

Idrato di cloralio*

Ifosfamide

Indometacina

Itraconazolo

Ketoprofene

Ketorolac

Levamisolo

Levotiroxina

Liotironina

Lovastatina

Metildopa

Metilfenidato

Metimazolo*

Metronidazolo

Miconazolo

Moricizina cloridrato*

Naprossene

Neomicina

Norfloxacina

Ofloxacina

Olsolazina

Omeoprazolo

Ossaprozina

Ossimetolone

Paroxetina

Overdose di Coumadin

Penicillina G e.v.

Pentossifillina

Piperacillina

Piroxicam

Prednisone*

Propafenone

Propiltiouracile*

Propossifene

Propranololo

Ranitidina*

Sertralina

Simvastatina

Stanozololo

Streptochinasi

Sulfametizolo

Sulfametossazolo

Sulfinpirazone

Sulfisossazolo

Sulindac

Tamossifene

Tetraciclina

Ticarcillina

Ticlopidina

Tolbutamide

Tramadolo

Trimetoprim/Sulfametossazolo

Unguento al metilsalicilato per uso topico

Urochinasi

Vaccino contro il virus influenzale

Valproato

Vitamina E

Zafirlukast

Zileutone

* Sono stati riportati valori di PT/INR sia diminuiti che innalzati.

Inoltre: altri medicinali che, agendo sui componenti del sangue, possono modificare l'omeostasi, deficienze dietetiche, permanenza prolungata ad elevate temperature, determinazioni inaffidabili dei PT/INR.

I seguenti fattori, da soli o in combinazione, possono essere responsabili di una diminuzione dei valori di PT/INR.

Fattori endogeni

Iperlipemia

resistenza ereditaria alle cumarine

nefrosi

ipotiroidismo

edema

Fattori esogeni

Le seguenti classi di farmaci possono avere interazioni medicamentose con Coumadin:

Inibitori dei corticosteroidi

Antiacidi

Ansiolitici

Antiaritmici *

Antibiotici *

Anticonvulsivanti *

Antidepressivi *

Antistaminici

Antineoplastici *

Antipsicotici

Antitiroidei *

Barbiturici

Diuretici *

Supplementi nutrizionali per via enterale

Antifungini sistemici *

Antiacidi e antiulcera gastrica*

Ipnotici *

Ipolipemizzanti/Immuno soppressori

Contraccettivi orali

Steroidi contenenti estrogeni, adrenocorticoidi *

Antitubercolari*

Vitamine *

Medicinali specifici riportati

Alcol*

Aloperidolo

Amminoglutetimide

Amobarbitale

Atorvastatina

Azatioprina

Butabarbitale

Butalbitale

Carbamazepina

Ciclofosfamide*

Clordiazepossido

Clortalidone

Colestiramina*

Corticotropina

Cortisone

Diclossacillina

Etclorovinolo

Fenitoina*

Fenobarbitale

Glutetimide

Griseofulvina

Idrato di cloralio*

Meprobamato

04.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza : Coumadin è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo "Controindicazioni"). In donne esposte a warfarin durante il primo trimestre della gravidanza sono state riportate embriopatie caratterizzate da ipoplasia nasale con o senza epifisi appuntite (crondrodisplasia puntata). Sono state riportate anche anomalie del sistema nervoso centrale fra cui displasia della linea mediana dorsale, caratterizzata da agenesi del corpo calloso; malformazione di Dandy-Walker e atrofia cerebellare della linea mediana. Ãˆ stata osservata displasia della linea mediana ventrale, caratterizzata da atrofia ottica e anormalità dell'occhio. L'esposizione al warfarin durante il secondo e il terzo trimestre è stata associata a ritardo mentale, cecità, e altre anomalie del sistema nervoso centrale. Anche se raramente, con esposizione in utero al warfarin sono state riportate anomalie delle vie urinarie come monorene, asplenia, anenecefalia, spina bifida, paralisi dei nervi cranici, idrocefalo, difetti cardiaci e malattie cardiache congenite, polidattilia, deformità delle dita dei piedi, ernia diaframmatica, leucoma della cornea, palatoschisi, cheiloschisi, schizoencefalie, microencefalia.

E’ noto che possono verificarsi aborto spontaneo e mortalità fetale, inoltre un più alto rischio di mortalità fetale è associato con l'uso di warfarin. Sono stati anche riportati neonati sottopeso e ritardi nella crescita.

Le donne in età fertile, che sono candidate alla terapia anticoagulante, devono essere attentamente esaminate e deve essere effettuata una valutazione ragionevole delle indicazioni insieme alla paziente. Se una paziente inizia una gravidanza mentre sta prendendo questo farmaco, deve essere avvertita del potenziale rischio per il feto e, alla luce di questi rischi, può essere considerata la possibilità di un'interruzione di gravidanza.

Allattamento : Coumadin è presente nel latte materno in forma non attiva. I bambini allattati al seno da madri trattate con Coumadin non hanno avuto cambiamenti nei tempi di protrombina (PT). Gli effetti sui neonati prematuri non sono stati valutati.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Nessuno

04.8 Effetti indesiderati

Fra i potenziali effetti collaterali di Coumadin si includono:

Emorragia fatale o non fatale in qualsiasi tessuto od organo. Questa è una conseguenza dell'effetto anticoagulante. I segni, i sintomi e la gravità variano in relazione alla posizione, al grado e all'estensione

del sanguinamento. Le complicazioni emorragiche si possono presentare come paralisi; parestesia; mal di testa, dolore al petto, all'addome, alle articolazione, dolore muscolare o di altro tipo; vertigini, fiato corto, difficoltà nel respirare o nell'ingoiare; gonfiore insolito; debolezza; ipotensione o shock non spiegabile. Perciò in ogni paziente, in trattamento con anticoagulanti, con un disturbo per cui non ci sia una diagnosi ovvia, bisogna considerare la possibilità di un'emorragia. Il sanguinamento durante terapia anticoagulante non sempre è correlato con i valori di PT/INR (vedere paragrafo "Sovradosaggio").
Il sanguinamento che avviene quando il PT/INR è all'interno dell'intervallo terapeutico giustifica un'indagine diagnostica, poichè può mascherare una precedente lesione non sospettata, es. tumore, ulcera, ecc.

Necrosi cutanea o di altri tessuti (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Effetti collaterali che si sono presentati raramente sono: ipersensibilità / reazioni allergiche, microembolizzazione colesterinica sistemica, sindrome della dita porporine, epatite, danno epatico colestatico, ittero, innalzamento degli enzimi epatici, vasculite, edema, febbre, rash, dermatite, incluse eruzioni bollose, orticaria, dolore addominale inclusi crampi, flatulenza/meteorismo, faticabilità, letargia, malessere, astenia, nausea, vomito, diarrea, dolore, mal di testa, vertigini, alterazione del gusto, prurito, alopecia, intolleranza al freddo e parestesia con sensazione di freddo e brividi.

Raramente, in seguito ad uso prolungato di Coumadin, sono stati riportati casi di calcificazione tracheale e tracheobronchiale di cui non è noto il significato clinico.

Il priapismo è stato associato all'uso di anticoagulanti, comunque non è stata stabilita una connessione causale.

<u>04.9 Sovradosaggio</u>

Segni e sintomi : sanguinamento anormale sospetto o manifesto (es. presenza di sangue nelle feci o nell'urina, ematuria, flusso mestruale eccessivo, melena, petecchie, predisposizione ai lividi, o sanguinamento persistente da ferite superficiali) è un segno precoce di un'anticoagulazione ad un livello di non soddisfacente sicurezza.

Trattamento : l'eccessiva anticoagulazione, con o senza sanguinamento, può essere controllata interrompendo la terapia con Coumadin e, se necessario, somministrando vitamina K_1 per via parenterale od orale. Un uso siffatto della vitamina K_1 riduce la risposta ad una seguente terapia con Coumadin. In seguito della rapida inversione di un PT/INR elevato, i pazienti possono tornare allo stato trombotico di prima del trattamento. La ripresa della somministrazione di Coumadin inverte l'effetto della vitamina K, e, con attenti aggiustamenti del dosaggio, si può raggiungere nuovamente un PT/INR terapeutico. Se è indicata un'anticoagulazione rapida, per la terapia di inizio può essere preferibile l'eparina.

Se un piccolo sanguinamento progredisce verso uno più esteso, somministrare da 5 a 25 mg (raramente fino a 50 mg) di vitamina K_1 per via parenterale. In situazioni di emergenza dovute a grave emorragia, i fattori della coagulazioni possono essere riportati ai livelli normali, somministrando da 200 a 500 ml di sangue fresco intero o plasma fresco congelato, oppure somministrando la preparazione commerciale a base del complesso del fattore IX.

L'uso di questi emoderivati è associato a rischio di epatite e di altre malattie virali; inoltre il fattore IX è associato a un aumentato rischio di trombosi. Perciò queste preparazione devono essere usate solo in caso di sanguinamento esteso, dovuto ad un sovradosaggio di Coumadin, che metta in pericolo la vita del paziente.

Le preparazioni a base di fattore IX purificato non devono essere usate perchÃ© non aumentano i livelli di protrombina e dei fattore VII e X, che sono depressi, insieme al fattore IX, come risultato del trattamento con Coumadin. In caso di una cospicua perdita di sangue, si possono somministrare eritrociti ammassati. In pazienti anziani o con malattie cardiache, le trasfusioni di sangue o di plasma devono essere attentamente monitorate per evitare che precipitino un'embolia polmonare.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Il principio attivo di Coumadin (warfarin sodico) è il sale sodico della 3-(-acetonilbenzil)-4-idrossicumarina e appartiene al gruppo degli anticoagulanti indiretti di tipo dicumarolico.

Coumadin e gli altri anticoagulanti cumarinici agiscono inibendo la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, che comprendono i Fattori II, VII, IX e X e le proteine anticoagulanti C e S. Le emivite sono: Fattore II 60 ore; Fattore VII 4-6 ore; Fattore IX 24 ore; Fattore X 48-72 ore; Proteina C 8 ore e Proteina S 30 ore. L'effetto risultante in vivo è una depressione sequenziale dell'attività dei Fattore VII, IX, X e II. La vitamina K è un fattore essenziale per la sintesi post-ribosomiale dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. La vitamina K promuove la biosintesi di residui di acido Î³-carbossiglutammico, essenziali per l'attività biologica delle proteine. Si pensa che il warfarin interferisca con la sintesi dei fattori della coagulazione inibendo la rigenerazione dell'epossido della vitamina K_1. Il grado di depressione dipende dal dosaggio somministrato. Dosi terapeutiche di warfarin diminuiscono la quantità totale della forma attiva di ciascun fattore della coagulazione vitamina K dipendente dal 30 al 50%.

L'effetto anticoagulante generalmente appare nelle 24 ore dopo la somministrazione del farmaco, ma l'effetto anticoagulante di picco può presentarsi anche dopo 72-96 ore. La durata di azione di una singola dose di warfarin racemico è di 2-5 giorni.

Il farmaco non ha effetto diretto su trombosi stabilizzate, nÃ© reverte il danno ischemico; tuttavia, quando si è avuta una trombosi, l'obiettivo del trattamento anticoagulante è di prevenire l'ulteriore estensione e le relative complicanze, che possono portare a conseguenze gravi, anche fatali.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Coumadin è una miscela racemica degli enantiomeri R e S. Nell'uomo, l'enantiomero S ha un attività anticoagunate 5 volte maggiore dell'enantiomero R, ma in genere ha una clerance più rapida.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento è sostanzialmente completo e si raggiungono le massime concentrazioni plasmatiche entro 1-9 ore. Approssimativamente il 97% si lega all'albumina presente nel plasma. Di solito Coumadin induce ipoprotrombinemia entro 36-72 ore e la sua durata d'azione può persistere per 4-5 giorni, producendo in tal modo una curva di risposta regolare e di lunga durata.

Fino al 92% della dose somministrata per via orale è ritrovata nelle urine, principalmente sotto forma di metaboliti.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

DL_{50} (mg/kg):

topo p.o. = 700; i.v. = 160

ratto p.o. = 8,7; i.v. = 25

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Amido, magnesio stearato, acido stearico, lattosio.

06.2 Incompatibilità

Nessuna

06.3 Periodo di validità

36 mesi

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare al di sopra di 30 °C.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in PVC e alluminio.

Confezione di 30 compresse da 5 mg.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna particolare

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l.

Via del Murillo, km 2,800 - Sermoneta (LT)

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 016366027

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 1960

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2005

EMOCLOT

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EMOCLOT

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore VIII della coagulazione del plasma umano, liofilo.

EMOCLOT si presenta come polvere e solvente per soluzione per infusione contenente nominalmente:

	EMOCLOT 500 UI/10 ml	**EMOCLOT 1000 UI/10 ml**
fattore VIII della coagulazione del plasma umano	500 UI/flaconcino	1000 UI/flaconcino
fattore VIII della coagulazione del plasma umano ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili	50 UI/ ml (500 UI/10 ml)	100 UI/ ml (1000 UI/10 ml)
volume solvente	10 ml	10 ml

L'attività (UI) è determinata usando il metodo cromogenico della Farmacopea Europea.

L'attività specifica di EMOCLOT è circa 80 UI/mg di proteine.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Il medicinale si presenta come una polvere bianca o giallo pallida, polvere igroscopica o solido friabile.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII).

Trattamento della deficienza acquisita di Fattore VIII.

Trattamento di emofilici con anticorpi contro il Fattore VIII (inibitori: vedere anche 4.2).

L'efficacia di EMOCLOT nella malattia di von Willebrand non è stata dimostrata con uno specifico studio clinico, quindi il prodotto non è indicato nella malattia di von Willebrand.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della deficienza di fattore VIII, dalla localizzazione ed entità dell'emorragia e dalla condizione clinica.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), che sono correlate allo standard attuale dell'OMS per prodotti del fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa o come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative ad uno standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

L'attività di una Unità Internazionale di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un millilitro di plasma umano normale. Il calcolo della dose di fattore VIII necessaria si basa sulla osservazione empirica che 1 UI di fattore VIII per Kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore VIII plasmatico da 1,5% a 2% dell'attività normale.

La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità necessarie = peso corporeo (Kg) x aumento desiderato di fattore VIII (%)(UI/dl) x (reciproco del recupero osservato)

La quantità da somministrare e la frequenza delle applicazioni devono essere sempre guidate dall'efficacia clinica del singolo caso.

Nel caso dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII nel periodo corrispondente, non deve scendere al di sotto del dato livello di attività plasmatica (in % del normale). La seguente tabella può essere usata come riferimento in episodi emorragici e chirurgici:

Grado di emorragia/Tipo di procedura chirurgica	**Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)**	**Frequenza delle dosi (ore)/Durata della terapia (giorni)**
Emorragia		
Emartrosi precoce, emorragia muscolare o emorragia orale	20 - 40	Ripetere da 12 a 24 ore. Almeno 1 giorno, finché l'episodio emorragico indicato dal dolore è risolto o si è raggiunta la guarigione.
Emartrosi più estesa, emorragia muscolare o ematoma	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12 - 24 ore per 3 - 4 giorni o più, finché il dolore e l'invalidità grave sono passati.
Emorragie a rischio di vita	60 - 100	Ripetere l'infusione da 8 a 24 ore finché il sintomo è passato.
Chirurgia		
Chirurgia minore Incluse estrazioni dentarie	30 - 60	Ogni 24 ore, almeno 1 giorno, fino alla guarigione.
Chirurgia maggiore	80 - 100 (pre- e post-operazione)	Ripetere l'infusione da 8 a 24 ore fino ad una adeguata guarigione della ferita; poi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere un'attività di fattore VIII da 30% a 60% (30 UI/dl - 60 UI/dl).

Durante il corso del trattamento, è richiesta una determinazione appropriata dei livelli di fattore VIII per regolare la dose da somministrare e la frequenza di infusioni ripetute. In particolare nel caso di grandi interventi chirurgici è indispensabile controllare precisamente la terapia sostitutiva per mezzo di analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). Le risposte al fattore VIII possono variare nei singoli pazienti, raggiungendo diversi livelli di recupero in vivo e mostrando emivite differenti.

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine delle emorragie in pazienti con grave emofilia A le dosi usuali sono da 20 a 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2 - 3 giorni. In alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli terapeutici più brevi o dosi più elevate.

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di EMOCLOT nei bambini di età inferiore a 6 anni.

I pazienti devono essere controllati per lo sviluppo di inibitori del fattore VIII. Se i livelli di attività plasmatica di fattore VIII attesi non sono raggiunti, o se l'emorragia non è controllata con una dose appropriata, si deve eseguire un'analisi per determinare se è presente un inibitore del fattore VIII. In pazienti con alti livelli di inibitore, la terapia con fattore VIII può non essere efficace ed altre opzioni terapeutiche devono essere prese in considerazione. Il trattamento di tali pazienti deve essere diretto da un medico con esperienza nella cura di pazienti emofiliaci.

Vedere anche 4.4.

Modo di somministrazione

Sciogliere la polvere come descritto al punto 6.6.

Il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa, per iniezione o infusione lenta.

Si raccomanda nel caso dell'iniezione endovenosa un tempo di somministrazione compreso tra 3 e 5 minuti, controllando il polso del paziente e interrompendo o diminuendo la velocità d'iniezione se la frequenza del polso aumenta.

La velocità di infusione deve essere valutata per ogni singolo paziente.

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualunque degli eccipienti.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Come con qualunque prodotto proteico endovenoso, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico.

Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore VIII. I pazienti devono essere informati sui primi segni di reazioni di ipersensibilità incluso orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi. I pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente la somministrazione del prodotto e di contattare il proprio medico se questi segni si manifestano.

In caso di shock devono essere seguite le linee guida specifiche attuali della terapia dello shock.

Sicurezza virale

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano specialità medicinali preparate da sangue o plasma umano non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure prese sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come HIV, HBV e HCV e per il virus senza involucro lipidico come HAV. Le misure prese possono avere un effetto limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave in gravidanza (infezione fetale) ed in individui con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (es. anemia emolitica).

Una vaccinazione appropriata (epatite A e B) dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono fattore VIII della coagulazione del plasma umano regolarmente.

È fortemente consigliato che ogni volta che si somministra EMOCLOT ad un paziente, siano registrati sia il nome che il numero di lotto del prodotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

La formazione di anticorpi neutralizzanti del fattore VIII (inibitori) è una complicazione nota nel trattamento di individui con emofilia A. Questi inibitori sono di solito immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificati in Unità Bethesda (BU) per ml di plasma usando il saggio modificato. Il rischio dello sviluppo degli inibitori è correlato alla esposizione al fattore VIII anti-emofilico. Questo rischio è maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione. I pazienti trattati con fattore VIII della coagulazione del plasma umano devono essere attentamente controllati per lo sviluppo di inibitori con appropriate osservazioni cliniche e test di laboratorio.

(Vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati)

04.5 Interazioni

Non sono conosciute interazioni fra concentrato di fattore VIII della coagulazione del plasma umano ed altri prodotti medicinali.

04.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. In base al raro manifestarsi dell'emofilia A nelle donne, dati sull'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento non sono disponibili. Quindi, il fattore VIII deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

04.8 Effetti indesiderati

Raramente sono state osservate ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, parestesia, vomito, respiro sibilante) e che possono in alcuni casi portare ad anafilassi acuta (incluso lo shock).

In casi rari è stata osservata febbre.

Pazienti con emofilia A possono sviluppare anticorpi neutralizzanti del fattore VIII (inibitori). La presenza di questi inibitori si manifesta con una insufficiente risposta clinica. In tali casi, è consigliabile contattare un centro specializzato in emofilia.

Non ci sono dati consistenti sulla frequenza degli effetti indesiderati ricavati da studi clinici. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati (MedDRA PT*)
Patologie cardiache	Tachicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico	Sviluppo di inibitori del fattore VIII (inibizione del fattore VIII)
Patologie del sistema nervoso	Letargia, parestesia, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Respiro sibilante (sibilo)
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema, orticaria
Patologie vascolari	Rossore, ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore e sensazione urticante in sede di infusione (dolore in sede di infusione), brividi, senso di costrizione toracica (fastidio al torace), febbre (piressia).
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità o reazioni allergiche (ipersensibilità), anafilassi acuta, shock .
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza

* laddove non ci sia corrispondenza tra la descrizione riportata per gli effetti indesiderati con i termini preferiti (Preferred Term-PT) del dizionario MedDRA, questi ultimi sono riportati tra parentesi.

Per la sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

04.9 Sovradosaggio

Non sono conosciuti sintomi di sovradosaggio del concentrato di fattore VIII della coagulazione del plasma umano.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
05.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antiemorragici: fattore VIII della coagulazione del sangue. Codice ATC: B02BD02.

Il complesso fattore VIII/fattore von Willebrand consiste di due molecole (FVIII e vWF) con differenti funzioni fisiologiche.

Quando infuso in un paziente emofiliaco il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nella circolazione del paziente.

Il fattore VIII attivato agisce come cofattore del fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina converte il fibrinogeno in fibrina con formazione di un coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione del sangue. È ereditaria e legata al sesso e dovuta a diminuiti livelli di fattore VIII:C. Porta ad abbondanti emorragie nelle

articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontaneamente sia come conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. Con la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici di fattore VIII sono aumentati, perciò è possibile una correzione provvisoria della deficienza del fattore ed una correzione della tendenza al sanguinamento.

Oltre al suo ruolo come proteina di protezione del fattore VIII, il fattore di von Willebrand regola l'adesione delle piastrine al sito del danno vascolare ed ha un ruolo nell'aggregazione piastrinica.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'iniezione del prodotto, due terzi - tre quarti del fattore VIII rimangono approssimativamente nella circolazione.

Il livello di attività raggiunta nel plasma varia dall'80 al 120% dell'attività plasmatica di fattore VIII predetta.

L'attività del fattore VIII nel plasma decresce secondo un decadimento esponenziale bifasico.

Nella fase iniziale, la distribuzione fra il compartimento intravascolare e gli altri fluidi corporei avviene con una emivita di eliminazione dal plasma da 3 a 6 ore.

Nella successiva fase più lenta (che probabilmente riflette il consumo di fattore VIII) l'emivita varia da 8 a 20 ore, con una media di 12 ore. Quest'ultima appare corrispondere alla vera emivita biologica. Il recupero in vivo dell'attività del fattore VIII è del 104.7% ±18.4%.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore VIII della coagulazione del plasma umano (del concentrato) è un normale costituente del plasma umano ed agisce come il fattore VIII endogeno.

Il controllo della tossicità della singola dose non è rilevante in quanto dosi maggiori causano un sovraccarico.

Il controllo della tossicità di dosi ripetute nell'animale è impraticabile per l'interferenza dello sviluppo di anticorpi verso la proteina eterologa.

Anche dosi diverse volte più grandi di quelle consigliate per Kg di peso corporeo nell'uomo, non mostrano effetti tossici negli animali da esperimento.

Dato che l'esperienza clinica non fornisce alcune indicazioni di effetti oncogene e mutagene del fattore VIII della coagulazione del plasma umano, non vengono considerati imperativi gli studi sperimentali, con particolare riguardo a quelli su specie eterologhe.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
06.1 Eccipienti

Flaconcino di polvere

Sodio citrato tribasico

Sodio cloruro

Glicina

Calcio cloruro

Flaconcino di solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

EMOCLOT non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

Devono essere usati solo dispositivi per l'iniezione/infusione approvati, oltre a quelli acclusi alla confezione, in quanto si può avere inefficacia del trattamento per assorbimento del fattore VIII della coagulazione del plasma umano alle pareti interne di alcuni dispositivi da infusione.

06.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta ricostituito il prodotto va usato immediatamente.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2℃/8℃). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Un flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente la polvere; un flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente il solvente; un set sterile e apirogeno costituito da un dispositivo a tripla via per la ricostituzione, da una siringa per iniezione e da un ago a farfalla con tubicino in PVC.

EMOCLOT 500 UI/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flacone polvere + 1 flacone solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione

EMOCLOT 1000 UI/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione. 1 flacone polvere + 1 flacone solvente + set per la ricostituzione e la somministrazione

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Ricostituzione della polvere con il solvente

1. portare la polvere ed il solvente a temperatura ambiente;

2. togliere le capsule di protezione dei flaconcini di polvere e di solvente;

3. pulire con alcool le superfici dei tappi dei due flaconcini;

4. aprire la confezione del dispositivo togliendo la parte superiore; fare attenzione a non toccare l'interno;

5. non rimuovere il dispositivo dalla confezione;

6. capovolgere la scatola del dispositivo ed inserire il puntale in plastica attraverso il tappo del flaconcino di solvente;

7. afferrare il bordo della scatola del dispositivo e sfilarla liberando il dispositivo;

8. tenere il dispositivo collegato al flaconcino del solvente; capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo;

9. inserire l'altro puntale in plastica attraverso il tappo del flaconcino con la polvere; il vuoto presente nel flaconcino di polvere farà si che il solvente sia aspirato all'interno del flaconcino di polvere;

10. agitare moderatamente fino a completa solubilizzazione; assicurarsi che il prodotto sia disciolto completamente, altrimenti il principio attivo non passerà attraverso il filtro del dispositivo.

Tempo di ricostituzione inferiore a 3 minuti.

Il liofilizzato può essere disciolto più rapidamente scaldando il solvente a bagnomaria continuando a scaldare il flaconcino dopo la ricostituzione non superando mai la temperatura di 37°C.

Se la polvere non è interamente disciolta si ha una perdita di attività legata alla filtrazione. Facendo scendere il solvente lentamente lungo le pareti del flaconcino si evita la formazione di schiuma.

Somministrazione della soluzione

La soluzione si presenta limpida o leggermente opalescente.

Dopo la ricostituzione la soluzione può contenere pochi piccoli filamenti o particelle.

Prima della somministrazione ispezionare visivamente la soluzione per individuare corpuscoli o alterazioni cromatiche. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

1. abbassare la valvola del dispositivo verso il flaconcino di polvere contenente la soluzione ricostituita e rimuovere il cappuccio che la ricopre;

2. riempire d'aria la siringa tirando indietro lo stantuffo, collegarla al dispositivo ed iniettare l'aria nel flaconcino della polvere contenente la soluzione ricostituita;

3. tenendo fermo lo stantuffo, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino della polvere con la soluzione ricostituita si venga a trovare sopra il dispositivo ed aspirare il concentrato nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente;

4. riportare la valvola lateralmente, nella sua posizione originale e scollegare la siringa;

5. collegare l'ago a farfalla alla siringa ed infondere od iniettare lentamente per via endovenosa.

Una volta che i flaconcini sono stati aperti il contenuto deve essere usato immediatamente.

La soluzione ricostituita e trasferita nella siringa deve essere somministrata immediatamente.

Il contenuto del flaconcino deve essere adoperato in una unica somministrazione.

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kedrion S.p.A. Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EMOCLOT 500 UI/10 ml polvere e solvente per infusione + set per la ricostituzione e la somministrazione - AIC n. 023564216

EMOCLOT 1000 UI/10 ml polvere e solvente per infusione + set per la ricostituzione e la somministrazione - AIC n. 023564228

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2005

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2010

KONAKION COMPRESSE, GOCCE, FIALE

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KONAKION

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Konakion 10 mg compresse rivestite masticabili

Una compressa contiene, come principio attivo, 10 mg di fitomenadione (vitamina K_1).

Konakion 20 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml (20 gocce) di soluzione contiene, come principio attivo, 20 mg di fitomenadione (vitamina K_1).

Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile

Una fiala contiene, come principio attivo, 10 mg di fitomenadione (vitamina K_1).

Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile

Una fiala contiene, come principio attivo, 2 mg di fitomenadione (vitamina K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite masticabili

Gocce orali, soluzione

Soluzione orale e iniettabile.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Konakion 10 mg compresse rivestite masticabili, Konakion 20 mg/ml gocce orali, soluzione e Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile

Emorragie o pericolo di emorragie da "ipoprotrombinemia" (deficit di fattori della coagulazione II, VII, IX e X) provocata da iperdosaggio di anticoagulanti dicumarolici, dalla loro associazione con fenilbutazone, da un'ipovitaminosi K di varia origine (ittero da occlusione, affezioni epatiche o intestinali, trattamenti prolungati con antibiotici, sulfamidici, salicilati).

Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile

Profilassi e trattamento della sindrome emorragica neonatale (deficit di fattori della coagulazione II, VII, IX e X).

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Konakion 10 mg compresse rivestite masticabili, Konakion 20 mg/ml gocce orali, soluzione e Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile

Il prodotto può essere somministrato per via orale o intramuscolare. L'iniezione endovenosa lenta è prevista solo in caso di pericolose emorragie da anticoagulanti di tipo dicumarolico. Dosi singole superiori a mg 20 o dosi totali superiori a mg 40 complicano il proseguimento della terapia anticoagulante senza risultare di alcun vantaggio.

Pericolo di emorragie o emorragie dovute ad anticoagulanti ad azione dicumarolica

Se il valore di Quick discende al di sotto dell'optimum terapeutico (per esempio al 10%) nel corso di trattamento con preparati ad azione dicumarolica, è raccomandabile, anche in assenza di emorragie, farlo risalire al 15-25% rispetto alla norma somministrando, per via orale, 1-3 mg di vitamina K_1 (=1-3 gocce di Konakion 20 mg/ml gocce orali, soluzione).

In questi casi, la crasi sanguigna è talvolta più facilmente influenzabile che non interrompendo il trattamento anticoagulante o riducendone le dosi.

Emorragie leggere possono in generale essere dominate con dosi orali di 5 mg (5 gocce di soluzione) o 10 mg (una compressa rivestita masticabile o 10 gocce di soluzione o una fiala di soluzione orale e iniettabile) di Konakion. Una seconda dose, eventualmente più alta, potrà essere data se il valore di Quick non è risalito sufficientemente dopo 8-12 ore o se l'emorragia continua.

Per via intramuscolare, Konakion, va iniettato alle stesse dosi utilizzate per via orale. Il periodo di latenza necessario perchè si manifesti l'effetto in caso di somministrazione intramuscolare è pressappoco il medesimo di quello dopo somministrazione orale.

In caso di emorragie gravi dovute ad anticoagulanti di tipo dicumarolico, si iniettano lentamente per via endovenosa 10 mg (al massimo 20 mg) di vitamina K_1 (=1-2 fiale di Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile). In generale il valore di Quick risale al livello terapeutico del 15-25% nelle 3-5 ore che seguono l'iniezione, e le emorragie provocate dai preparati ad azione dicumarolica cessano. Se le circostanze lo esigono il trattamento con vitamina K_1 può essere completato da una trasfusione di sangue. Se un malato trattato con preparati ad azione dicumarolica deve essere operato, l'inibizione della coagulazione può essere neutralizzata con il Konakion, a meno che l'intervento non richieda la protezione con anticoagulanti.

Se il malato è indirizzato ad altro medico, segnalare a quest'ultimo la prescrizione anteriore delle dosi di Konakion.

Emorragie o pericolo di emorragie nei neonati

Profilassi

1 mg (1 goccia di Konakion 20 mg/ml gocce orali, soluzione) per via orale al neonato con la prima alimentazione (latte) o 10-20 mg alla madre per via orale (1-2 compresse rivestite masticabili, 10-20 gocce di soluzione, 1-2 fiale di soluzione orale e iniettabile da 10 mg) o per somministrazione intramuscolare (1-2 fiale di soluzione orale e iniettabile da 10 mg), da 48 a 2 ore al più tardi prima del parto.

Trattamento

1 mg/kg al neonato per via orale per 1-3 giorni.

Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile

Profilassi

Neonati sani: 2 mg per via orale alla nascita o subito dopo la nascita, seguita da una ulteriore dose di 2 mg nel periodo compreso tra il 4°e il 7°giorno di vi ta.

Solo per i neonati allattati al seno: in aggiunta a quanto indicato sopra dovrebbero essere somministrati ulteriori 2 mg per via orale dopo 4-6 settimane.

Qualora non possa essere assicurata la somministrazione della seconda dose o, nel caso di bambini allattati al seno, della terza dose, è raccomandata la somministrazione di una dose singola di 1 mg (0,1 ml) per via intramuscolare.

Neonati a rischio (ad esempio prematuri, con asfissia dei neonati, con ittero ostruttivo, con disturbi della deglutizione, di madri che hanno fatto uso di anticoagulanti o antiepilettici): 1 mg per via intramuscolare o endovenosa alla nascita o subito dopo la nascita nel caso non sia possibile la somministrazione orale. In ogni caso la dose da somministrarsi per via endovenosa o intramuscolare non deve superare gli 0,4 mg/kg (pari a 0,04 ml/kg) nei prematuri di peso inferiore ai 2,5 kg (vedere paragrafo 4.4).

Le dosi successive e la loro frequenza devono essere decise in base al monitoraggio dei parametri della coagulazione.

Trattamento

1 mg per via endovenosa come dose iniziale. Le dosi successive devono essere decise in base al quadro clinico e al monitoraggio dei parametri della coagulazione. Può rendersi necessario aggiungere alla terapia con *Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile* un trattamento ad effetto più immediato, quali trasfusioni di sangue intero o fattori della coagulazione, come compensazione per le emorragie di notevole entità e il ritardato tempo di risposta alla vitamina K_1.

04.3 Controindicazioni

Konakion è controindicato nei casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

La somministrazione endovenosa va effettuata molto lentamente.

La formazione di protrombina può avvenire in maniera insufficiente quando si trattano pazienti con gravi disfunzioni epatiche. Pertanto è necessario un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione dopo somministrazione di fitomenadione.

Soluzione orale e iniettabile : al momento della somministrazione il liquido deve essere trasparente. A causa di una scorretta conservazione (esposizione alla luce solare o a temperatura superiore a quanto previsto) la soluzione può presentarsi torbida. In questi casi il farmaco non deve essere somministrato (vedere paragrafo 6.4).

La soluzione iniettabile non deve essere diluita o miscelata con altre soluzioni da somministrare per via endovenosa o intramuscolare, ma può essere iniettata attraverso la porzione terminale di un set infusionale (vedere paragrafo 6.2).

La somministrazione di *Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile* per via endovenosa o intramuscolare è associata ad un possibile rischio di ittero nei prematuri di peso inferiore ai 2,5 kg.

Le compresse rivestite masticabili contengono glucosio e saccarosio: il prodotto non è adatto a soggetti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio, di insufficienza di sucrasi-isomaltasi; di ciò si tenga anche conto per la somministrazione a soggetti affetti da diabete mellito o che seguano diete ipocaloriche.

Le gocce orali contengono para-idrossi-benzoati che possono provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

04.5 Interazioni

Il fitomenadione (vitamina K1) antagonizza gli effetti degli anticoagulanti cumarinici.

Come tutte le sostanze antiemorragiche, la vitamina K_1 può determinare una temporanea resistenza ai farmaci anticoagulanti indiretti. I salicilati e gli antibiotici, specie se somministrati a dosi elevate e per lunghi periodi, possono innalzare il fabbisogno di vitamina K_1.

04.6 Gravidanza e allattamento

Konakion 10 mg compresse rivestite masticabili, Konakion 20 mg/ml gocce orali, soluzione e Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile

Non è previsto l'uso del prodotto negli adulti. Vale comunque quanto detto sopra.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Il prodotto non interferisce con tali capacità.

04.8 Effetti indesiderati

Reazioni anche molto gravi si sono verificate dopo o durante la somministrazione di fitomenadione per via endovenosa: broncospasmo, cianosi, tachicardia, ipotensione; inoltre possono verificarsi alterazioni del gusto, vampate, sudorazione profusa. Pertanto la somministrazione endovenosa deve essere riservata ai casi in cui sia ritenuta indispensabile. Altre reazioni collaterali sono: dolori nella sede dell'iniezione, prurito e, molto raramente, reazioni allergiche di tipo orticarioide.

Negli adulti sono stati segnalati, dopo somministrazione di dosi particolarmente elevate di vitamina K_1 o analoghi, ritenzione di bromosulfonftaleina e prolungamento del tempo di protrombina.

Nei neonati, in rari casi, sono state riportate reazioni di tipo anafilattoide dopo somministrazione parenterale di *Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile*. Può avvenire irritazione locale nel punto di iniezione, tale evenienza è poco probabile dato lo scarso volume del liquido.

Sebbene Konakion abbia un margine di sicurezza maggiore di quello degli analoghi idrosolubili della vitamina K, dosi eccessive di fitomenadione possono causare nei neonati, e particolarmente nei prematuri, aumento della bilirubinemia durante i primi giorni di vita. Apparentemente l'immaturità è un fattore importante nella comparsa di reazioni tossiche dopo somministrazione di vitamina K_1 o analoghi, in quanto i nati a termine sono meno soggetti ad effetti collaterali. In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

04.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili relativi al sovradosaggio di Konakion nell'uomo. Il fitomenadione non è tossico per gli animali anche quando somministrato in elevate quantità. Se necessario, un trattamento anticoagulante successivo a sovradosaggio di vitamina K_1, deve essere utilizzata eparina.

Durante l'uso di *Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile* in neonati e bambini sono stati riportati i seguenti eventi avversi correlati a sovradosaggio: ittero, iperbilirubinemia, aumentati livelli di GOT e GGT, dolore addominale, costipazione, feci molli, malessere, agitazione ed eruzione cutanea. La causalità di questi eventi non può essere stabilita. La maggior parte di questi eventi avversi sono stati considerati non seri e si sono risolti senza alcun tipo di trattamento.

Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve essere finalizzato ad alleviare i sintomi.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragico, codice ATC: B02BA01

Partecipando come costituente di un sistema enzimatico alla formazione, nel fegato, di fattori della coagulazione II (protrombina), VII, IX e X, la vitamina K_1 viene spostata da questo sistema, in modo reversibile, dagli anticoagulanti di tipo dicumarolico.

Konakion è quindi un antagonista degli anticoagulanti indiretti.

Al contrario, Konakion non neutralizza l'azione dell'eparina.

Poiché la vitamina K_1è essenziale per la sintesi epatica dei fattori della coagulazione sopra citati, un deficit di vitamina K_1 comporta un aumentato rischio di sindrome emorragica neonatale.

La somministrazione di Konakion può, quindi, risolvere uno stato di alterazione del processo coagulativo o di sanguinamento dovuto a carenze di vitamina K_1.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

La vitamina K_1 è ben assorbita dal tratto gastro-intestinale (quasi interamente per via linfatica) in presenza di bile. In Konakion 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile la vitamina K_1 è solubilizzata in un sistema colloidale fisiologico costituito da lecitina e acido biliare.

Più precisamente la vitamina K_1 è assorbita con un meccanismo di trasporto attivo (saturabile) nella porzione prossimale del piccolo intestino.

Quando iniettata intramuscolo, l'assorbimento è rapido e completo. Dopo circa 2 ore il 78% si trova a livello epatico, dove 24 ore dopo è ancora presente il 44% della dose somministrata. La vitamina K_1 è in grado di superare la barriera feto-placentare. La vitamina K_1 è rapidamente trasformata in metaboliti più polari che sono escreti con urine e bile. I maggiori metaboliti urinari hanno una catena laterale accorciata a 5 o 7 atomi di carbonio e sono glicuronoconiugati prima dell'escrezione. Apparentemente esistono solo piccoli depositi di vitamina nell'organismo.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

La vitamina K_1 si differenzia dai composti sintetici idrosolubili ad attività K-simile per minore tossicità: le DL_{50} nel topo sono infatti di 25.000 mg/kg (per os) e 6.000 mg//kg (i.v.).

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE Konakion 10 mg compresse rivestite masticabili *:*

latte magro polvere, glucosio anidro, cacao polvere, amido di riso, silice colloidale idrata, burro di cacao, talco, farina di semi di carrubo, titanio diossido, carmellosa sodica, gomma arabica nebulizzato essiccato, glicerolo, etilvanillina, paraffina solida, paraffina liquida leggera, saccarosio.

Konakion 20 mg/ml gocce orali, soluzione :

derivato polietilenglicolico della ricinoleina (Cremophor), acido benzoico, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, acqua depurata.

Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile :

acido glicocolico, lecitina pura, acqua per preparazioni iniettabili.

Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile :

acido glicocolico, sodio idrossido, lecitina, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

La soluzione iniettabilenon deve essere diluita o miscelata con altre soluzioni da somministrare per via endovenosa o intramuscolare.

06.3 Periodo di validità

3 anni

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Per tutte le confezioni

Conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

Konakion 10 mg compresse rivestite masticabili

Conservare a temperatura non superiore a 30℃.

Konakion 20 mg/ml gocce orali, soluzione

Nessuna altra particolare condizione di conservazione.

Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile, Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

La conservazione di *Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile* e *Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile* in condizioni diverse da quelle indicate può provocare intorbidamento della soluzione. In tal caso il prodotto non deve essere utilizzato.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile

3 fiale di vetro scuro

Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile

5 fiale di vetro scuro con siringa per somministrazione orale.

Konakion 20 mg/ml gocce orali

Flacone di vetro scuro da 2,5 ml con contagocce e tappo a vite di materiale termoplastico.

Konakion 10 mg compresse rivestite masticabili

20 compresse in blister in accoppiato di alluminio e materiale plastico.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Modalità di impiego

Gocce orali, soluzione

Il contagocce posto nel collo del flaconcino permette un dosaggio facile (1 goccia = mg 1 di vitamina K_1). Tenere il flacone verticalmente, l'apertura in basso. Se la soluzione non scende immediatamente agitare leggermente e capovolgere più volte il flacone.

Somministrazione orale con la siringa annessa alla confezione di Konakion prima infanzia soluzione orale e iniettabile

Dopo aver rotto la fiala, porre la siringa per somministrazione orale acclusa alla confezione verticalmente nella fiala. Aspirare il liquido dalla fiala sino a raggiungere la tacca della siringa (corrispondente a 1 mg o 2 mg di vitamina K_1). Somministrare direttamente nella bocca del bambino il contenuto della siringa.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Konakion 10 mg compresse rivestite masticabili - 20 compresse AIC: n° 008776041

Konakion 20 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone 2,5 ml: AIC n° 008776039

Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile - 3 fiale da 1 ml: AIC n° 008776015

Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile - 5 fiale con siringa per somministrazione orale: AIC n° 008776066

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2010

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2010

MINIRIN/DDAVP SOLUZIONE INIETTABILE

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MINIRIN/DDAVP SOLUZIONE INIETTABILE

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 1 ml contiene:

Desmopressina acetato idrato: mcg 4

(come Desmopressina mcg 3,56)

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo, intramuscolare, endovenoso

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE
04.1 Indicazioni terapeutiche

Impiego terapeutico

Diabete insipido ipofisario, idiopatico o sintomatico.

(**N.B.** Il diabete insipido renale non è sensibile al trattamento con Minirin/DDAVP soluzione iniettabile).

Poliuria e polidipsia post-chirurgiche, reversibili o permanenti.

Emofilia A lieve o media e malattia di von Willebrand; per la prevenzione o il trattamento di episodi emorragici conseguenti ad avulsioni dentarie, interventi chirurgici o traumi.

Impiego diagnostico

Per la diagnosi differenziale del diabete insipido.

Per le prove di funzionalità renale.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Impiego terapeutico: Diabete insipido, poliuria e polidipsia post-chirurgiche

Minirin/DDAVP soluzione iniettabile può essere somministrata per via sottocutanea o intramuscolare o endovenosa.

Adulti

0,25 - 1 ml (1 - 4 mcg), una - due volte al giorno.

Bambini

0,06 - 0,12 ml (0,24 - 0,48 mcg), una - due volte al giorno.

Il dosaggio deve essere individualizzato caso per caso.

Nella poliuria e polidipsia post-chirurgiche la dose deve essere adattata in rapporto alle variazioni dell'osmolalità urinaria.

Per i dosaggi frazionati impiegare siringhe graduate da 1 mL tipo insulina, usando però, nei casi di somministrazione non sottocutanea, aghi adatti alla somministrazione intramuscolare o endovenosa.

<u>Impiego terapeutico: Emofilia A lieve o media e malattia di von Willebrand</u>

0,1 ml (0,4 mcg/kg) da diluire in 30 ml di soluzione fisiologica isotonica e somministrare per via endovenosa 60 - 90 minuti prima dell'intervento chirurgico.

Iniettare i primi 5 ml in 5 minuti e, se il paziente non presenta tachicardia o arrossamenti del viso, completare l'infusione più rapidamente.

Controllare la concentrazione di Fattore VIII prima e 20 minuti dopo l'infusione di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile per una valutazione orientativa.

Il livello emostatico critico deve essere valutato con gli stessi criteri utilizzati nel trattamento con emoderivati, tenendo presente che la concentrazione di Fattore VIII non raggiunge però il massimo dopo 20 minuti dalla somministrazione, ma continua ad aumentare per 1 - 2 ore.

Ulteriori dosi di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile possono essere somministrate ad intervalli di 12 ore, controllando la concentrazione di Fattore VIII poiché in alcuni pazienti si può riscontrare una riduzione della risposta alle dosi successive.

Se al primo controllo orientativo dopo 20 minuti non si è raggiunta una concentrazione sufficiente di Fattore VIII, è necessario somministrare una dose complementare di emoderivati, controllando nuovamente dopo 6 ore dall'infusione la concentrazione del fattore stesso.

È opportuno attuare una terapia antifibrinolitica (acido tranexamico) prima, durante e dopo il trattamento con Minirin/DDAVP soluzione iniettabile.

Per eventuali delucidazioni, se non è momentaneamente disponibile uno specialista ematologo, si consiglia di rivolgersi al più vicino centro dell'Emofilia.

(Vedi anche Paragrafo **4.4**)

<u>Impiego diagnostico: diagnosi differenziale del diabete insipido</u>

<u>Bambini e adulti</u>

0,5 ml (2 mcg) per via sottocutanea o intramuscolare.

L'incapacità ad elaborare urina concentrata dopo deprivazione idrica, seguita dalla capacità ad elaborare urina concentrata dopo somministrazione di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile, conferma una diagnosi di diabete insipido ipofisario. L'incapacità ad elaborare urina concentrata dopo somministrazione di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile lascia supporre un diabete insipido nefrogeno.

(Vedi anche Paragrafo **4.4**)

<u>Impiego diagnostico: prove di funzionalità renale.</u>

<u>Lattanti</u>

0,1 ml (0,4 mcg) per via sottocutanea o intramuscolare

<u>Bambini ed adulti</u>

0,5 ml (2 mcg) per via sottocutanea o intramuscolare.

Si raccomanda di svuotare la vescica subito prima della somministrazione del farmaco.

Nei lattanti normali nelle 5 ore successive alla somministrazione di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile deve essere raggiunta una concentrazione urinaria di 600 mOsm/kg.

Nei bambini e negli adulti con funzione renale normale nelle 5 - 9 ore successive alla somministrazione di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile ci si possono aspettare concentrazioni urinarie superiori a 700 mOsm/kg.

(Vedi anche Paragrafo **4.4**)

04.3 Controindicazioni

Generali

Ipersensibilità individuale verso i componenti del prodotto o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Polidipsia abituale o psicogena.

Per le prove di funzionalità renale

Insufficienza cardiaca e altri stati che richiedono il trattamento con farmaci diuretici.

Per uso emostatico

- angina pectoris instabile;

- insufficienza cardiaca non compensata;

- malattia di von Willebrand di tipo IIB nella quale il Fattore VIII è anormale e la somministrazione di Desmopressina può causare aggregazione piastrinica e piastrinopenia.

Gravidanza

Il rischio di effetti dannosi a carico del feto a seguito di assunzione di Desmopressina non è escluso.

Pertanto l'uso di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile in gravidanza è da riservare, a giudizio del Medico, ai casi di assoluta necessità (vedi anche Paragrafo **4.6**).

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Gruppi particolari di pazienti

Minirin/DDAVP soluzione iniettabile deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da asma, epilessia, emicrania, insufficienza cardiaca, ipertensione arteriosa, condizioni che potrebbero aggravarsi a causa della ritenzione idrica.

Pari cautela andrà adottata in pazienti con fibrosi cistica.

Precauzioni per prevenire il sovraccarico di liquidi devono essere adottate in:

- bambini molto piccoli e pazienti anziani;

- pazienti che presentano squilibrio di liquidi e/o di elettroliti;

- pazienti a rischio per aumento della pressione endocranica;

- pazienti sotto trattamento con farmaci diuretici.

Precauzioni da adottare quando il prodotto venga impiegato a scopo diagnostico

Quando Minirin/DDAVP soluzione iniettabile viene impiegato a scopo diagnostico l'apporto di liquidi deve essere limitato e non deve superare 0,5 L da 1 ora prima fino ad 8 ore dopo la somministrazione del farmaco.

Nei lattanti l'apporto di liquidi con i due pasti dopo la somministrazione di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile deve essere ridotto del 50% rispetto all'apporto consueto, allo scopo di evitare un sovraccarico idrico.

Il test di capacità di concentrazione renale in bambini di età inferiore a 1 anno deve essere eseguito solo in ambiente ospedaliero, sotto accurato controllo medico.

Precauzioni da adottare quando il prodotto venga impiegato per uso emostatico

A causa dell' attività antidiuretica della Desmopressina, specialmente alle dosi necessarie a determinare un incremento della concentrazione plasmatica di Fattore VIII, occorre porre particolare attenzione al rischio di ritenzione idrica.

Qualora si verificassero: mal di testa persistente, nausea, aumento del peso corporeo superiore al 5%, riduzione del Sodio sierico al disotto di 130 mmol/L o della osmolalità plasmatica al disotto di 270 mOsm/kg di peso corporeo, l'apporto di liquidi dovrà essere drasticamente ridotto e si dovrà interrompere la somministrazione di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile.

Oltre al tempo di sanguinamento, durante l'infusione di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile occorre controllare costantemente la pressione arteriosa e la frequenza del polso.

Minirin/DDAVP soluzione iniettabile non riduce il prolungamento del tempo di sanguinamento nelle piastrinopenie.

Desmopressina, principio attivo di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile, oltre a provocare un aumento della concentrazione plasmatica di Fattore VIII, determina anche dismissione in circolo dell'attivatore del plasminogeno (PA) con conseguente aumento dell' attività fibrinolitica.

È bene che il Medico inviti il paziente a leggere attentamente il foglio illustrativo ed a tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

04.5 Interazioni

Indometacina può aumentare l'entità ma non la durata della risposta a Desmopressina.

Farmaci che sono in grado di rilasciare l'ormone antidiuretico, come gli antidepressivi triciclici, la clorpromazina, la carbamazepina , il clofibrato e la clorpropamide, possono causare un effetto antidiuretico additivo ed aumentare il rischio di ritenzione idrica.

La glibenclamide riduce invece l'effetto antidiuretico della Desmopressina.

04.6 Gravidanza e allattamento

Benché l'effetto ossitocico di Desmopressina sia trascurabile, si consiglia di non somministrare il farmaco in gravidanza se non in caso di effettiva necessità e solo sotto diretto controllo medico.

Studi di riproduzione nei ratti e nei conigli con dosi di oltre 100 volte superiori a quelle impiegate nell'uomo, non hanno evidenziato effetti dannosi della Desmopressina sul feto.

Uno sperimentatore ha riportato 3 casi di malformazioni in bambini nati da madri affette da diabete insipido e trattate con Desmopressina per via endonasale durante la gravidanza.

Tuttavia molte altre pubblicazioni relative a oltre 120 casi indicano che donne trattate durante la gravidanza con Desmopressina, hanno dato alla luce bambini normali.

Inoltre una revisione clinica relativa a una casistica molto numerosa ha permesso di identificare 29 bambini che sono stati esposti a Desmopressina per tutta la gravidanza, senza evidenziare un aumento della percentuale di malformazioni nei nati.

Allattamento

I risultati delle analisi del latte di madri nutrici trattate con una dose elevata di Desmopressina (300 mcg per via endonasale) indicano che le quantità di Desmopressina che possono essere apportate al bambino col latte materno sono notevolmente inferiori a quelle necessarie a esercitare un effetto sulla diuresi e sull'emostasi.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non noti

04.8 Effetti indesiderati

In una piccola percentuale di pazienti si possono verificare:

Effetti indesiderati più frequenti

- Generali

Mal di testa. Astenia. Pallore.

- Gastrointestinali

Mal di stomaco, nausea.

- Cardiocircolatori

Caduta transitoria della pressione arteriosa con tachicardia di riflesso e arrossamento del volto al momento della somministrazione.

Effetti indesiderati rari

- Generali

Senso di instabilità e di barcollamento.

- Sistema urogenitale

Spasmi uterini di tipo mestruale

Il trattamento, non accompagnato da concomitante restrizione di liquidi, può portare a ritenzione idrica, accompagnata da sintomi soggettivi e da segni clinici rilevabili obiettivamente (riduzione del Sodio sierico, aumento di peso e, nei casi gravi, convulsioni).

È bene che il Medico inviti il paziente a comunicare al proprio Medico o Farmacista qualsiasi effetto indesiderato anche diverso da quelli sopra indicati.

04.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di Desmopressina fa aumentare il rischio di ritenzione di liquidi e di iposodiemia.

Sebbene il trattamento della iposodiemia debba essere individualizzato, si possono fare queste raccomandazioni di carattere generale:

- l'iposodiemia non accompagnata da sintomi può essere trattata interrompendo il trattamento con Desmopressina e riducendo l'apporto di liquidi;

- in presenza di iposodiemia sintomatica queste misure possono essere accompagnate da infusione di una soluzione isotonica o ipertonica di Sodio cloruro;

- quando la ritenzione di liquidi è grave (convulsioni e stato di incoscienza) si può aggiungere il trattamento con Furosemide.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
05.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: H01BA02

Desmopressina, principio attivo di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile, è un analogo sintetico dell'ormone del lobo ipofisario posteriore arginin-vasopressina, rispetto al quale presenta due modificazioni strutturali: desaminazione della cisteina^1 e sostituzione della L-arginina^8 con la D-arginina^8.

Queste modifiche hanno portato, rispetto all'ormone naturale, ad un incremento e a un prolungamento dell'attività antidiuretica mentre l'attività pressoria è stata ridotta allo 0,01%.

Nell'uomo l'effetto antidiuretico, misurato come contrazione della diuresi e aumento dell'osmolalità plasmatica, si mantiene in genere per 10 - 12 ore dopo somministrazione di una dose singola.

Desmopressina, somministrata a dosi elevate, superiori a quelle necessarie a svolgere un'attività antidiuretica, determina un incremento di due - quattro volte della concentrazione plasmatica del Fattore VIII della coagulazione (F VIII:C) ed in misura minore della concentrazione plasmatica del Fattore di von Willebrand (vWF:Ag).

La durata dell'effetto emostatico dipende dalla vita media di F VIII:C che è di circa 8 - 12 ore.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di cinetica hanno messo in evidenza un prolungamento della vita media di Desmopressina rispetto a quella dell'ormone naturale.

Desmopressina viene metabolizzata principalmente a livello epatico e renale per degradazione ad opera di endopeptidasi.

La concentrazione plasmatica massimale dopo somministrazione sottocutanea di una dose di Desmopressina di 0,3 mcg/kg di peso corporeo viene raggiunta dopo ca. 60 minuti ed ammonta in media a 600 pg/mL.

La vita media plasmatica per somministrazione sottocutanea è compresa fra 3 e 4 ore.

La biodisponibilità dopo somministrazione sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa è di circa l' 85%.

05.3 Dati preclinici di sicurezza
06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
06.1 Eccipienti

Gli eccipienti di Minirin/DDAVP soluzione iniettabile sono:

Sodio cloruro, Acido cloridrico 1M, Acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

Non note.

06.3 Periodo di validità

4 anni.

Il periodo di validità si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Minirin/DDAVP soluzione iniettabile deve essere conservato in frigorifero (fra +2℃ e +8℃).

06.5 Natura e contenuto della confezione

Minirin/DDAVP soluzione iniettabile è confezionato in fiale di vetro chiaro, a rottura prestabilita, da 1 mL.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Vedi paragrafo 4.2

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.A. – Via Senigallia 18/2 – 20161 Milano

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN

A.I.C. n. 023892021

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2000

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2008

NOVOSEVEN 1,2 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOVOSEVEN 1,2 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 1,2 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 60 KUI/flaconcino).

1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa ricombinante della coagulazione con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante ingegneria genetica.

Dopo la ricostituzione il prodotto contiene 0,6 mg/ml di eptacog alfa (attivato) quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere Paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE
04.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

• in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)

• in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX

• in pazienti con emofilia acquisita

• in pazienti con deficit del fattore VII congenito

• in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o di disordini della coagulazione.

Posologia

Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnestica intensa

Dose

NovoSeven deve essere somministrato al più presto dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 mcg per kg di peso corporeo somministrato in bolo venoso.

Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Posologia pediatrica

L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere Paragrafo 5.2).

Intervallo di somministrazione

Inizialmente ogni 2 - 3 ore per ottenere l'emostasi.

Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)

L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

1) Da due a tre iniezioni di 90 mcg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 mcg per kg di peso corporeo

2) Una singola iniezione di 270 mcg per kg di peso corporeo

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 mcg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

Episodi emorragici gravi

Si consiglia un dosaggio iniziale di 90 mcg per kg di peso corporeo che potrebbe essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1 - 2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 - 3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Procedura invasiva /intervento chirurgico

Un dosaggio iniziale di 90 mcg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2 - 3 ore per le prime 24 - 48 ore, in

relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6-8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a completa guarigione chirurgica.

Emofilia acquisita

Dose e intervallo tra le somministrazioni

NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 mcg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato.

L'intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

Deficit di fattore VII

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione

Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dell'emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 mcg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle preparazioni iniettabili varia da paziente a paziente.

Tromboastenia di Glanzmann

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione

Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 mcg (range 80 - 120 mcg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di 3 dosi. La via di somministrazione raccomandata è la somministrazione in bolo venoso poiché può comparire una mancanza di efficacia in associazione all'infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Modo di somministrazione

Ricostituire la soluzione, come descritto nel Paragrafo 6.6, e somministrarla in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di NovoSeven il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si sono ridotti, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di NovoSeven.

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un potenziale rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (DIC) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravasale disseminata. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l’uso del prodotto e di contattare il medico.

In caso di gravi emorragie il prodotto deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell’emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

I pazienti con deficit di fattore VII devono essere controllati rispetto il tempo di protrombina e dell’attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l’attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l’emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un’analisi anticorpale. Il rischio di trombosi nei pazienti con deficit di fattoreVII trattati con NovoSeven non è noto.

04.5 Interazioni

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofilici, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con NovoSeven è limitata.

04.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere Paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

04.8 Effetti indesiderati

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro (≥1/10000, <1/1000)	Coagulazione intravascolare disseminata e relativi risultati di laboratorio compresi elevati livelli di D-dimero e AT-III (vedere paragrafo 4.4)
	Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro (≥1/10000, <1/1000)	Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Non nota	Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Raro (≥1/10000, <1/1000)	Mal di testa
Patologie vascolari	
Raro (≥1/10000, <1/1000)	Eventi tromboembolici arteriosi (infarto miocardico, infarto cerebrale, ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa perfierica e ischemia intestinale)
Non comune (≥1/1000, <1/100)	Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi delal vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)
Raro (≥1/10000,	Angina pectoris

<1/1000)	
Patologie gastrointestinali	
Raro (≥1/10000, <1/1000)	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune (≥1/1000, <1/100)	Eruzione cutanea (inclusi dermatite allergica ed eruzione cutanea eritematosa)
	Prurito e orticaria
Non nota	Vampate
	Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune (≥1/1000, <1/100)	Diminuita risposta terapeutica*
	Piressia
Raro (≥1/10000, <1/1000)	Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Raro (≥1/10000, <1/1000)	Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina
	Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, fosfataasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina

All’interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazione avverse al farmaco riportate solo durante la fase post-marketing (cioè non negli studi clinici) sono presentati con una frequenza non nota.

*E’ stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E’ importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel Paragrafo 4.2.

Pazienti con emofilia acquisita

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi trattati): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell’arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, piressia, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

Formazione di anticorpi inibitori

Nell’esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola rezione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune (≥ 1/100 e < 1/10)). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. I pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere controllati riguardo agli anticorpi verso il fattore VII, (vedere Paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni (≥ 1/100 e <1/10) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

04.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 13 anni sono stati riportati 3 casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg.

Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 mcg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale. Pertanto l'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla DIC.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Soggetti sani

Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di NovoSeven è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 mcg di NovoSeven per kg di peso corporeo e/o placebo (3 dosi per ciascuno). I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio. La farmacocinetica è risultata molto simile tra i sessi e i gruppi etnici. Il volume di distribuzione medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg, e il valore medio finale dell'emivita era tra 3,9 e 6,0 ore.

Emofilia A e B con inibitori

Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di NovoSeven sono state studiate in 12 pazienti pediatrici (2 - 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento. La proporzionalità al dosaggio è stata determinata nei bambini con le dosi sperimentali di 90 e 180 mcg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosaggi inferiori (17,5 - 70 mcg per kg di peso corporeo di rFVIIa). La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre il valore medio finale dell'emivita è risultato pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi. Il volume di distribuzione medio allo steady state era di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti. La clearance appare essere correlata con l'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore di più del 50%.

Deficit di fattore VII

La farmacocinetica della singola dose di NovoSeven, 15 e 30 mcg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose: clearance corporea totale (70,8 - 79,1 ml/h x kg), volume di distribuzione allo steady state (280 - 290 ml/kg), tempo medio di permanenza (3,75 - 3,80 h) e emivita (2,82 - 3,11 h). Il recupero medio di plasma in vivo è stato pari al 20% circa.

Tromboastenia di Glanzmann

La farmacocinetica di NovoSeven nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i dati nel programma di tollerabilità preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici del NovoSeven.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
06.1 Eccipienti

Polvere

Cloruro di sodio

Calcio cloruro diidrato

Glicilglicina

Polisorbato 80

Mannitolo

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

06.2 Incompatibilità

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

06.3 Periodo di validità

3 anni in confezionamento integro.

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25℃.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non si devono superare le 24 ore a temperatura 2℃ - 8℃, a meno che l a ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

– Conservare NovoSeven in frigorifero (2℃ - 8℃)

– Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

– Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di NovoSeven:

In vetro, chiusi con tappo di gomma bromobutilica coperto con un anello di alluminio.

I flaconcini chiusi sono sigillati con un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Flaconcini per solvente:

In vetro, chiusi con un disco di gomma bromobutilica con teflon, ricoperti da una capsula di alluminio.

I flaconcini chiusi sono sigillati con un cappuccio di polipropilene.

Siringa per la ricostituzione e la somministrazione:

La siringa sterile monouso è prodotta in polipropilene.

La confezione di NovoSeven contiene:

– 1 flaconcino (2 ml) con polvere bianca (NovoSeven) per soluzione iniettabile

– 1 flaconcino (2 ml) con solvente (acqua per preparazioni iniettabili) per la ricostituzione

– 1 adattatore sterile per il flaconcino per effettuare la ricostituzione

– 1 siringa sterile monouso per la ricostituzione e la somministrazione

– 1 set sterile per infusione per la somministrazione

– 2 tamponi con alcool per la detersione dei tappi di gomma dei flaconcini

– Foglio illustrativo con le istruzioni per l'uso.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Usare sempre una tecnica asettica

Ricostituzione

• Portare i flaconcini di NovoSeven (polvere) e di acqua a temperatura ambiente (ma non superiore a 37℃). È possibile ottenere questo tenendo il flaconcino tra le mani. Rimuovere i cappucci protettivi di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usare i flaconcini. Pulire i tappi di gomma sui flaconcini con i tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.

• Rimuova il sigillo protettivo dall'adattatore del flaconcino senza togliere dall'adattatore il cappuccio protettivo. Agganci l'adattatore al flaconcino di solvente. Faccia attenzione a non toccare la punta dell'adattatore.

Una volta agganciato, rimuova il cappuccio protettivo dall'adattatore del flaconcino.

• Tiri all'indietro lo stantuffo per aspirare un volume di aria corrispondente alla quantità di solvente nel flaconcino di solvente (ml corrisponde a cc sulla siringa).

• Avviti la siringa saldamente all'adattatore del flaconcino sul flaconcino di solvente. Inietti l'aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino ad avvertire una netta resistenza.

• Tenere la siringa con il flaconcino dell'acqua capovolto e tirare il pistoncino per aspirare l'acqua nella siringa.

• Rimuovere il flaconcino vuoto inclinando la siringa con l'adattatore agganciato.

• Agganciare l'adattatore, ancora attaccato alla siringa, sul flaconcino contenente la polvere.

Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere leggermente il pistoncino per iniettare l'acqua nel flaconcino con la polvere. Assicurarsi di non dirigere il getto dell'acqua direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.

• Far ruotare delicatamente il flaconcino fino a che la polvere non sarà disciolta. Non agitare il flaconcino per evitare la formazione di schiuma.

La soluzione ricostituita di NovoSeven appare incolore e dovrebbe essere osservata attentamente

prima della somministrazione, per individuare eventuale particolato e alterazione del colore.

La siringa monouso acclusa alla confezione è compatibile con la preparazione ricostituita: tuttavia **non si deve** conservare NovoSeven ricostituito in siringhe di plastica.

Si consiglia di somministrare NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione

• Assicurarsi che il pistoncino rimanga premuto completamente prima di capovolgere la siringa (esso potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione della siringa). Tenendo la siringa col flaconcino capovolto, tirare il pistoncino per aspirare tutta la soluzione iniettabile nella siringa.

• Svitare l’adattatore insieme al flaconcino vuoto.

• NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Individuare un punto adatto e iniettare lentamente NovoSeven in vena in 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal punto di iniezione.

Gettare la siringa, l’adattatore, i flaconcini, il set di infusione e qualsiasi prodotto inutilizzato adottando le necessarie precauzioni. Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danimarca

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/001

029447012

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996

Data dell’ultimo rinnovo: 23 febbraio 2006

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2010

SINTROM COMPRESSE

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINTROM COMPRESSE

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: 3-[α-(4-nitrofenil)-β-acetil-etil]-4-idrossicumarina (=acenocumarolo) come miscela racemica. Acenocumarolo è un derivato della 4-idrossicumarina.

Compresse da 1 e 4 mg.

Per la lista completa degli eccipienti vedere la sezione 6.1.- Elenco degli eccipienti

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Compresse per somministrazione orale

Compresse da 1 mg

Bianche, rotonde, piatte, a margini leggermente smussi, lettere CG impresse su un lato, lettere AA impresse sull’altro lato.

Compresse da 4 mg

Bianche, rotonde, piatte, a margini leggermente smussi, lettere CG impresse su un lato, incisione a croce sull'altro lato con impressa le lettera A su ogni quadrante.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE
04.1 Indicazioni terapeutiche -

Trattamento e prevenzione di affezioni tromboemboliche.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Regole generali

La sensibilità agli anticoagulanti varia da paziente a paziente e può anche fluttuare nel corso del trattamento.

La dose di Sintrom deve quindi essere individualizzata secondo la risposta del paziente al farmaco, come indicato dal monitoraggio del tempo di protrombina (PT), meglio se espresso secondo il Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio = INR).

Pertanto è essenziale effettuare regolari analisi della coagulazione e adattare la posologia sulla base dei risultati forniti da tali analisi. Se ciò non è possibile, Sintrom non deve essere utilizzato.

La posologia giornaliera dovrebbe essere sempre prescritta come una dose singola, e sempre assunta alla stessa ora ogni giorno. Per l'adattamento del dosaggio alle varie condizioni cliniche si confrontino gli altri paragrafi.

Sintrom è disponibile in forma di compresse da 1 e 4 mg. Per l'assunzione di basse dosi si consiglia di utilizzare le compresse da 1 mg che consentono una maggiore accuratezza del dosaggio.

Dosaggio iniziale

Se i valori di PT (o dell'/INR) prima dell'inizio del trattamento sono entro valori normali, il dosaggio raccomandato è in genere il seguente:

1° giorno: 4 (-12) mg

2° giorno: 4 (-8) mg

Se i valori di PT (o dell'INR) sono inizialmente al di fuori del range di normalità, il trattamento deve essere iniziato con estrema cautela.

Terapia di mantenimento ed analisi della coagulazione

In considerazione delle marcate differenze individuali osservate, la dose di mantenimento va stabilita sulla base dei risultati delle analisi di laboratorio effettuate periodicamente per determinare il tempo di coagulazione ematica del paziente. Un accurato aggiustamento della dose individuale di mantenimento può essere ottenuto soltanto mediante attento monitoraggio dei valori di PT (o dell'INR) a intervalli regolari, p. es. una volta al mese, in modo da evitare possibili fluttuazioni (scostamenti dall'intervallo terapeutico). In funzione dei valori di PT (o dell'INR), nonchè del singolo paziente e della natura della sua malattia, la dose di mantenimento varia generalmente tra 1 e 8 mg al giorno.

Sia prima dell'inizio del trattamento che dopo, fino a che il valore della coagulazione si stabilizza entro i valori ottimali, la misurazione del PT (o dell'INR) deve essere effettuata giornalmente in ospedale.

L'intervallo tra le misurazioni può in seguito venire allungato. Si raccomanda di effettuare i prelievi di sangue per le analisi di laboratorio alla stessa ora ogni giorno.

Per finalità di standardizzazione è stato introdotto il valore INR (International Normalised Ratio) che, con l'aiuto di tromboplastine calibrate, rende possibile confrontare valori ottenuti in laboratori differenti. L'INR è il rapporto tra il tempo di protrombina del plasma in esame e quello di un controllo normale, elevato alla potenza del valore specifico "Indice Internazioanale di Sensibilità", come determinato per la tromboplastina di riferimento utilizzando il procedimento dell'OMS. Quando il tempo di protrombina (PT) del sangue del paziente aumenta l'INR diventa più elevato.

In base al quadro clinico, l'intervallo terapeutico da raggiungersi si trova generalmente a valori di INR compresi tra 2,0 e 4,5; entro questo intervallo la maggioranza dei pazienti trattati non manifesta né una ricomparsa della trombosi, né una qualsiasi complicazione emorragica grave.

Dopo la sospensione del trattamento con Sintrom non vi è generalmente alcun pericolo di ipercoagulabilità reattiva e pertanto nessun bisogno di diminuire gradualmente il dosaggio in caso di interruzione del trattamento.

Tuttavia è stato osservato che in casi estremamente rari ed in alcuni pazienti ad alto rischio (p. es. dopo infarto miocardico) può verificarsi "ipercoagulabilità di rimbalzo". In tali pazienti la sospensione della terapia anticoagulante va effettuata gradualmente.

Uso in pediatria

Nei bambini l'esperienza con anticoagulanti orali, incluso l'acenocumarolo, è limitata. Si raccomanda particolare attenzione e un frequente monitoraggio del tempo di protrombina e dell'INR.

Uso negli anziani

I pazienti anziani sottoposti a terapia con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati.

04.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati cumarinici correlati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Gravidanza.

- Generalmente controindicato durante l'allattamento (vedere sezione 4.6).

- Mancanza di cooperazione da parte del paziente (p.es. pazienti non sottoposti a stretta sorveglianza, anziani, alcolisti e pazienti con disturbi psichiatrici).

Sintrom è controindicato anche in tutti gli stati patologici nei quali il rischio di emorragia è maggiore del possibile beneficio clinico, per esempio:

- diatesi emorragica e/o discrasia ematica;

- subito prima o dopo interventi chirurgici sul sistema nervoso centrale, nonchè operazioni oftalmiche e chirurgia traumatizzante con ampia esposizione di tessuti;

- ulcera peptica o in presenza di emorragia nel tratto gastrointestinale, nel tratto urogenitale o nel sistema respiratorio, nonchè in caso di emorragie cerebrovascolari, pericardite acuta e versamenti pericardici, ed endocardite batterica;

- grave ipertensione, gravi malattie epatiche o renali;

- aumentata attività fibrinolitica come dopo operazioni su polmoni, prostata, utero, ecc. e nelle pancreatiti acute;

- grave insufficienza circolatoria con stasi epatica.

Preparazioni a base di Hypericum perforatum non devono essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti acenocumarolo, a causa del rischio di decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di acenocumarolo (vedere sezione 4.5 - Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

E' necessaria una stretta sorveglianza medica nei casi in cui condizioni o malattie possono ridurre il legame alle proteine di Sintrom; ad esempio, tireotossicosi, tumori, malattie renali, infezioni e infiammazione.

In pazienti con funzionalità epatica compromessa è richiesta particolare cautela in quanto anche la produzione dei fattori della coagulazione può venire alterata o potrebbe essere latente una disfunzione piastrinica di base (vedere anche sezione 4.2 – Posologia e modo di somministrazione).

I disturbi dell'assorbimento gastrointestinale possono alterare l'effetto anticoagulante di Sintrom.

In caso di grave insufficienza cardiaca si deve adottare uno schema posologico estremamente cauto, poichè l'attivazione o la gamma-carbossilazione dei fattori della coagulazione può venire ridotta in caso di congestione epatica (vedere anche sezione 4.2 – Posologia e modo di somministrazione). Allo stadio di ricompensazione, tuttavia, può essere necessario elevare il dosaggio.

Si deve esercitare particolare cautela in pazienti che presentano una conosciuta o sospetta deficienza di proteina C o di proteina S (es: emorragia anomala in seguito a una ferita) (vedere sezione 4.8 - Effetti indesiderati).

Nei pazienti anziani la terapia con anticoagulanti deve essere attentamente controllata (vedere anche sezione 4.2 – Posologia e modo di somministrazione).

Durante il trattamento con anticoagulanti le iniezioni intramuscolari possono causare ematomi e sono pertanto controindicate. Le iniezioni endovenose e sottocutanee, d'altro canto, non portano a tali complicazioni.

Quando interventi diagnostici o terapeutici (p.es. angiografia, puntura lombare, chirurgia minore, estrazioni dentali, ecc.) rendono necessaria la diminuzione del PT/INR, tale operazione va effettuata con estrema cautela.

Sintrom contiene lattosio e non è quindi adatto per i soggetti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi, o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

IInterazioni

Ci sono molte possibili interazioni tra i cumarinici e gli altri farmaci. I meccanismi importanti coinvolti in tali interazioni includono: disturbi dell'assorbimento, inibizione o induzione del sistema di metabolismo enzimatico (principalmente CYP2C9, vedere sezione 5.2 – Proprietà farmacocinetiche) e ridotta disponibilità della vitamina K necessaria per la gamma-carbossilazione dei fattori del complesso protrombina. E' importante notare che alcuni farmaci possono interagire con più di un meccanismo. Ogni terapia può comportare il rischio di interazioni sebbene non tutte le interazioni siano significative. Di qui la necessità di attenta sorveglianza e di frequenti esami della coagulazione (p.es. due volte alla settimana) quando si prescriva per la prima volta un qualsiasi farmaco in combinazione con Sintrom o nel caso si sospenda un farmaco somministrato contemporaneamente.

Effetti degli altri farmaci su acenocumarolo

I seguenti farmaci potenziano l'effetto anticoagulante di acenocumarolo e\o alterano l'emostasi e quindi aumentano il rischio di emorragia: eparina inibitori dell'aggregazione piastrinica quali acido salicilico e suoi derivati (p.es. acido acetilsalicilico, acido paraminosalicilico, diflunisal), fenilbutazone o altri derivati pirazolonici (es.: sulfinpirazone), altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, inclusi gli inibitori della ciclossigenasi-2 (es.: celecoxib), metilprednisolone ad alte dosi intravenose. L'uso di Sintrom associato a tali sostanze non è pertanto consigliato. In caso di impiego in combinazione con questi farmaci, devono essere eseguiti con maggiore frequenza i test di coagulazione.

I seguenti farmaci possono potenziare l'effetto anticoagulante di acenocumarolo: allopurinolo, steroidi anabolizzanti, androgeni, agenti antiaritmici (p.es. amiodarone, chinidina), antibiotici (p.es. amossicillina), cefalosporine di seconda e terza generazione, cloramfenicolo, eritromicina, fluorochinoloni, neomicina, tetracicline, cimetidina, disulfiram, acido etacrinico, fibrati (es.: acido clofibrico), glucagone, derivati imidazolici (es. metronidazolo e, anche quando somministrato localmente, miconazolo), paracetamolo, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (= SSRI, es.: citalopram, fluoxetina, sertralina), statine (es.: fluvastatina, atorvastatina, simvastatina), sulfonamidi, compreso co-trimoxazolo (= sulfametoxazolo+trimetoprim), sulfaniluree (quali tolbutamide e clorpropamide), ormoni tiroidei (compresa destrotirossina), tamoxifene e tramadolo.

Corticosteroidi (es.: metilprednisolone, prednisone). E' stato anche riportato che i corticosteroidi diminuiscono l'effetto anticoagulante dei derivati cumarinici.

Gli inibitori del CYP2C9 possono potenziare l'effetto anticoagulante di acenocumarolo.

I seguenti farmaci possono diminuire l'effetto anticoagulante di acenocumarolo: aminoglutetimide, farmaci antineoplastici (azatioprina, 6-mercaptopurina), barbiturici (es.: fenobarbital), carbamazepina, colestiramina (vedere sezione 4.9 - Sovradosaggio), inibitori dell'HIV proteasi (es.: ritonavir, nelfinavir), griseofulvina, contraccettivi orali, rifampicina e "Erba di san Giovanni"\"Hypericum perforatum" (quest'interazione è stato descritta con warfarin e fenprocumone e non può essere esclusa con acenocumarolo).

L'efficacia terapeutica di acenocumarolo potrebbe essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di Hypericum perforatum. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di tali preparazioni che pertanto non devono essere somministrate in concomitanza con acenocumarolo. L'effetto di induzione può persistere per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di Hypericum perforatum.

Se un paziente sta assumendo in concomitanza con acenocumarolo prodotti a base di Hypericum perforatum i valori di INR devono essere controllati e la terapia con questi ultimi deve essere interrotta.

Monitorare attentamente i valori di INR, in quanto questi potrebbero aumentare dopo l'interruzione dell'assunzione di Hypericum perforatum. Il dosaggio di acenocumarolo potrebbe necessitare di un aggiustamento.

Gli induttori di CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4 possono diminuire l'effetto anticoagulante di acenocumarolo.

Poichè nè la gravità, nè i primi sintomi di interazioni possono essere previsti, i pazienti che assumono Sintrom, specialmente se affetti da disfunzioni epatiche, devono astenersi dall'abuso di alcool.

Effetti di acenocumarolo su altri farmaci

Durante il trattamento con derivati idantoinici (come la fenitoina), può aumentare la concentrazione sierica dell'idantoina.

Durante il concomitante trattamento con i derivati della sulfanilurea può aumentare l'effetto ipoglicemizzante di tali farmaci.

04.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sintrom, come altri derivati cumarinici, può essere associato a malformazioni congenite dell'embrione. Sintrom è quindi controindicato durante la gravidanza.

Donne in età fertile

Nelle donne in età fertile sono necessarie misure contraccettive durante il trattamento con Sintrom.

Allattamento

L'uso del medicinale da parte della madre può causare effetti indesiderati nel lattante; pertanto è necessario decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento con il medicinale, tenendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Sintrom non ha influenza nota sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Ai pazienti ambulatoriali si raccomanda, tuttavia, di portare con sè un certificato di terapia anticoagulante in corso, per informare i soccorritori nella eventualità di incidenti con ferite.

04.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono listate secondo frequenza, la più frequente per prima, utilizzando la seguente convenzione: molto comune: (≥ 1/10)1; comune (≥ 1/100 - < 1/10), non comune (≥ 1/1000 - <1/100); raro (≥ 1/10000 - < 1/1000); molto raro (< 1/10000), inclusi casi isolati.

Emorragie

In base al dosaggio, all'età del paziente ed alla natura della malattia di base (ma non alla durata del trattamento), le complicazioni più frequentemente riportate con Sintrom sono state le emorragie in diverse parti del corpo.

Tabella 2

Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	reazioni allergiche (es.: orticaria, rash)
Patologie vascolari	
Molto raro:	vasculite
Patologie gastrointestinali	
Raro:	perdita di appetito, nausea, vomito
Patologie epatobiliari	
Molto raro:	danno epatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	alopecia
Molto raro:	necrosi cutanea emorragica (normalmente associata a deficit congenito di Proteina C o del suo cofattore proteina S)

04.9 Sovradosaggio

Mentre le dosi singole, anche molto elevate, in genere non sono pericolose, le manifestazioni cliniche del sovradosaggio possono verificarsi durante l'uso prolungato di dosi giornaliere più elevate di quelle necessarie per il trattamento.

Segni e sintomi

La sensibilità del singolo paziente agli anticoagulanti orali, l'entità del sovradosaggio e la durata del trattamento influiscono sulla manifestazione e sulla gravità degli effetti.

Le emorragie in vari organi sono la manifestazione più importante del quadro clinico. Esse possono prendere la forma di emorragie cutanee (80%), ematuria (52%), epistassi, ematemesi, emorragia gastrointestinale, sanguinamento vaginale, sanguinamento alle giunture, ematomi, sanguinamento gengivale.

Gli esami di laboratorio rivelano un valore estremamente alto di PT/INR, un pronunciato prolungamento del tempo di ricalcificazione o di protrombina, e alterazioni alla gamma-carbossilazione dei fattori II, VII, IX e X.

Trattamento

La necessità, o l'auspicabilità, del trattamento con sciroppo di ipecacuana, lavanda gastrica in aggiunta a carbone attivo e somministrazione di colestiramina è controversa. I benefici di questi trattamenti rispetto al rischio di sanguinamento devono essere valutati in ogni paziente.

Se il paziente, che non è mai stato trattato con anticoagulanti, ha assunto una dose eccessiva da meno di 1 ora e non si trova in stato stuporoso, o comatoso o convulsivo e non presenta emorragie di alcun genere, il farmaco può essere eliminato parzialmente inducendo vomito con sciroppo di ipecacuana o praticando una lavanda gastrica con un sondino di grosso calibro, somministrando successivamente carbone attivo. Anche la lavanda gastrica può provocare sanguinamento.

In pazienti già in trattamento con anticoagulanti non si deve indurre il vomito, nè somministrare vitamina K, che può risultare pericolosa nel caso in cui sia necessaria una terapia anticoagulante costante (es. per protesi di valvola cardiaca).

La colestiramina può aumentare notevolmente l'eliminazione del farmaco attraverso l'inibizione del circolo enteroepatico.

Emergenza e misure di supporto

In caso di grave emorragia i fattori della coagulazione possono essere riportati ai valori normali mediante somministrazione di sangue intero fresco o di concentrati plasmatici congelati, concentrato del complesso protrombinico o fattore ricombinante VIIa integrato con vitamina K1.

Antidoto

Il fitomenadione (= vitamina K_1) è in grado di neutralizzare (in genere entro 3-5 ore) l'effetto inibitorio di Sintrom sulla gamma-carbossilazione epatica dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K.

In caso di emorragie clinicamente non significative, come breve epistassi o piccoli ematomi isolati, spesso è sufficiente una temporanea riduzione della posologia.

In caso di emorragie moderate, somministrare oralmente 2-5 mg di vitamina K_1. In caso di emorragie gravi, iniettarne 5-10 mg per via endovenosa, molto lentamente (ad una velocità non superiore a 1 mg/minuto).

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
05.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotico. Antagonisti della vitamina K.

Codice ATC: B01AA07

Acenocumarolo, sostanza attiva di Sintrom, è un derivato cumarinico ed agisce come antagonista della vitamina K. Gli antagonisti della vitamina K producono il loro effetto anticoagulante attraverso l'inibizione dell'epossiriduttasi della vitamina K con una conseguente riduzione della gamma-carbossilazione di certe molecole di acido glutammico localizzate in diversi siti accanto ad entrambe le estremità dei fattori di coagulazione II (protrombina), VII, IX e X, nonchè della proteina C o del suo cofattore proteina S. Questa gamma-carbossilazione ha una relazione significativa con l'interazione tra i sopraddetti fattori di coagulazione e gli ioni calcio. Senza questa reazione la coagulazione del sangue non può iniziare.

In base al dosaggio iniziale, l'acenocumarolo determina un prolungamento del PT/INR entro circa 36-72 ore. In seguito ad interruzione del trattamento, il PT/INR, in genere, torna alla normalità dopo qualche giorno.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento (e concentrazioni plasmatiche)

L'acenocumarolo, una miscela racemica di enantiomeri ottici R(+) e S(-), viene rapidamente assorbito per via orale; almeno il 60% della dose diviene disponibile sistemicamente. Dopo una dose singola di 10 mg si ottengono concentrazioni di picco plasmatiche di 0,3 ± 0,05 mcg /ml entro 1-3 ore. Le concentrazioni di picco plasmatiche e le aree sotto la curva di concentrazione ematica (AUC) sono proporzionali al dosaggio, in un intervallo di 8-16 mg.

Le concentrazioni plasmatiche tra i singoli pazienti variano in una maniera tale che non si può stabilire alcuna correlazione tra la dose, le concentrazioni plasmatiche di acenocumarolo ed il livello misurabile di protrombina.

Distribuzione

La maggior parte della dose somministrata viene distribuita nella frazione plasmatica del sangue, dove il 98,7% si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina.

Il volume apparente di distribuzione è di 0,16-0,18 l/Kg per l'enantiomero R(+) e di 0,22-0,34 L/Kg per l'enantiomero S(-).

L'acenocumarolo passa nel latte materno, ma solo in quantità molto piccole, che non possono essere rilevate dai comuni metodi analitici. Esso attraversa anche la barriera placentare.

Metabolismo

L'acenocumarolo viene ampiamente metabolizzato. Gli idrossilati 6- e 7- di entrambi gli enantiomeri di acenocumarolo sono i principali metaboliti e il citocromo P450 2C9 è il principale catalizzatore per la formazione di questi 4 metaboliti. CYP1A2 e CYP2C19 sono altri enzimi coinvolti nel metabolismo di (R)-acenocumarolo. Attraverso la riduzione del gruppo chetonico si formano due diversi metaboliti alcolici. Per riduzione del nitrogruppo si ottiene un metabolita aminico.

Tutti questi metaboliti sono farmacologicamente inattivi nell'uomo, mentre risultano attivi in un modello animale. La variablità correlata al CYP2C9 rende conto del 14% della variabilità interindividuale nella risposta farmacodinamica all'acenocumarolo.

Eliminazione

Acenocumarolo viene eliminato dal plasma con un'emivita di 8-11 ore. Dopo somministrazione orale la clearance plasmatica apparente è di circa 3,65 L/h. La clearance plasmatica totale dell'enantiomero R(+) che possiede una attività anticoagulante significativamente maggiore, è inferiore a quella dell'enantiomero S(-).

Solo lo 0,12-0,18% della dose viene escreto nell'urina in forma immodificata. L'escrezione cumulativa di metaboliti e di sostanza attiva immodificata durante una settimana è equivalente al 60% della dose nelle urine e al 29% della dose nelle feci.

Caratteristiche in particolari categorie di pazienti

In uno studio, dopo la somministrazione della stessa dose giornaliera, nei pazienti ultrasettantenni si sono riscontrate concentrazioni plasmatiche di acenocumarolo (che producevano determinati livelli di protrombina) più elevate rispetto ai pazienti più giovani.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

Dopo una singola dose per via orale e/o endovenosa, l'acenocumarolo ha dimostrato un lieve grado di tossicità nel topo, nel ratto e nel coniglio. Nel cane ha presentato una moderata tossicità.

Negli studi a dosi ripetute, il fegato è risultato il principale organo bersaglio della tossicità dei derivati cumarinici, compreso l'acenocumarolo. La somministrazione di queste sostanze a dosi eccessive dal punto di vista farmacologico può causare emorragie.

Tossicità sulla riproduzione e teratogenicità

Con l'acenocumarolo non sono stati condotti studi sull'animale. Comunque l'interferenza placentare e transplacentare con i fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K può determinare malformazioni nell'embrione o nel feto ed emorragie nei neonati, sia negli animali che nell'uomo.

Mutagenesi

In prove effettuate in vitro su linee cellulari di batteri o di mammiferi, incluso un test di riparazione del DNA in epatociti di ratto, l'acenocumarolo e i suoi metaboliti non hanno indotto alcun effetto mutageno. Uno studio in vitro su linfociti umani ha dimostrato una lieve attività mutagena. Comunque, in questo esperimento, le concentrazioni efficaci di acenocumarolo, pari a ≥188 e ≥250 mcg /ml (rispettivamente in presenza e senza attivazione metabolica) erano da 500 a 1000 volte superiori a quelle determinate nel plasma umano dopo la somministrazione del farmaco.

Carcinogenesi

Con l'acenocumarolo non sono stati effettuati studi di carcinogenicità nell'animale.

La cumarina, a dosaggi notevolmente superiori alla dose massima tollerata (MTD), ha indotto un aumento dell'incidenza dei tumori epatici nel ratto, senza alcuna influenza sulla sopravvivenza degli animali. Nel topo non sono stati riportati effetti di tal genere.

L'induzione di epatomi osservata nel ratto con gli anticoagulanti della classe dei cumarinici non dovrebbe essere indicativa di un aumento del rischio carcinogenetico nell'uomo. Si sa che l'epatotossicità della cumarina e dei suoi derivati nel ratto è associata con l'induzione enzimatica e che la biotrasformazione della cumarinica e/o dei suoi metaboliti è caratteristica di questa specie di roditori.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
06.1 Eccipienti

Sintrom 1 mg compresse : silice colloidale anidra; ipromellosa**;** lattosio monoidrato; magnesio stearato; amido di mais; talco.

Sintrom 4 mg compresse : silice colloidale anidra; lattosio monoidrato; magnesio stearato; amido di mais; amido di mais pregelatinizzato.

06.2 Incompatibilità

Non pertinente

06.3 Periodo di validità

Sintrom 1 mg compresse : 3 anni

Sintrom 4 mg compresse : 5 anni

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Blister PVC (oppure PVC/PE/PVDC) atossico opaco

Sintrom 1 mg compresse : 20 e 100 compresse

Sintrom 4 mg compresse : 20 compresse

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Non pertinente.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.

Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sintrom 1 mg compresse – 20 compresse - A.I.C.: 011782024

Sintrom 1 mg compresse – 100 compresse – A.I.C.: 011782036

Sintrom 4 mg compresse – 20 compresse - A.I.C.: 011782012

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Sintrom 1 mg compresse Autorizzazione: 31.10.1994 Rinnovo: 1.6.2005

Sintrom 4 mg compresse Autorizzazione: 6.11.1956 Rinnovo: 1.6.2005

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2010

TRANEX

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRANEX

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FIALE

Ogni fiala contiene:

principio attivo

acido tranexamico 500 mg

CAPSULE	**TRANEX**	**TRANEX 500**
Ogni capsula contiene:		
principio attivo		
acido tranexamico	Mg 250	mg 500

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Fiale per uso endovenoso, intramuscolare ed orale

Capsule per via orale.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE
04.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi e terapia delle emorragie.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti : a scopo profilattico le dosi giornaliere medie consigliate, salvo adattamenti caso per caso, sono di 0,5-1 g per via orale, di 500 mg per via parenterale (endovena o intramuscolare). Per la terapia di manifestazioni emorragiche in atto le dosi per via orale salgono a 1-3 g in dosi refratte: in casi di particolare gravità ed urgenza iniziare con una fiala iniettata lentamente per via endovena, somministrando poi per via orale le dosi successive necessarie.

Bambini : a scopo profilattico, per ogni chilo di peso corporeo si somministrano giornalmente per via orale da 5 a 10 mg in dosi refratte. A scopo terapeutico le dosi per via orale saranno doppie (da 10 a 20 mg/Kg), mentre per via endovenosa e intramuscolare si inizierà il trattamento con 10 mg/Kg (=½ ml ogni 5 Kg) per endovena lenta, proseguendo poi per via orale fino a raggiungere la dose necessaria.

Quando sia di maggiore comodità (ad es. nei bambini piccoli) le fiale potranno essere somminstrate per via orale invece delle capsule, diluite in poca acqua zuccherata.

04.3 Controindicazioni

Ipersensibiltà individuale accertata verso il prodotto. Malattia tromboembolica, trombosi arteriose e venose. Emorragie endocavitarie. Insufficienza renale grave.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Il Tranex può essere usato solo con cautela nei soggetti cardiopatici, epatopatici e con lieve insufficienza renale.

Il prodotto dovrebbe essere usato nei casi nei quali esista iperfibrinolisi.

Il trattamento profilattico deve iniziare 24 ore prima dell'atto operatorio e continuare fino a 3-4 giorni dopo di esso.

La terapia di emorragie in atto sarà protratta per almeno 24 ore dopo la cessazione delle manifestazioni.

In presenza di ematuria, specialmente senza altre manifestazioni emorragiche, ridurre le dosi per evitare il formarsi di coaguli nelle vie urinarie.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

Non sono state evidenziate interazioni tra il Tranex ed altri farmaci.

04.6 Gravidanza e allattamento

E'opportuno non usare il Tranex in corso di gravidanza accertata o presunta. In corso di allattamento il prodotto va usato nel caso di effettiva necessità

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Il Tranex non induce effetti che possano influenzare la capacità di guidare e l'uso di macchine.

04.8 Effetti indesiderati

Il Tranex di solito è ben tollerato. In rari casi possono aversi senso di affaticamento, irritazione congiuntivale, occlusione renale, pruriti, arrossamenti cutanei, esantemi. Dopo somministrazione orale possono manifestarsi nausee, diarrea, pirosi gastrica. Raramente può verificarsi ipotensione posturale. In caso di ipersensibilizzazione verso l'acido tranexamico evitare o sospendere la somministrazone ed istituire una terapia adeguata.

04.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio è difficilmente ipotizzabile in quanto l'acido tranexamico è stato impiegato in terapia sino a 12 g/die senza inconvenienti.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
05.1 Proprietà farmacodinamiche

Il Tranex è una preparazione di acido tranexamico o acido trans-4-(aminometil) cicloesancarbossilico o AMCA, sostanza dotata di spiccata azione antifibrinolitica. In ricerche sia in vitro che in vivo esso è risultato da 5 a 10 volte più attivo dell'acido epsilon-aminocaproico a seconda del test impiegato.

L'azione antiemorragica dell'acido tranexamico è essenzialmente dovuta ad un'inibizione dell'attivazione del plasminogeno sia nei confronti di attivatori esogeni, come la streptochinasi, che endogeni, come l'urochinasi e l'attivatore tessutale del plasminogeno. Questo fatto è di particolare importanza ai fini dell'impiego clinico

del Tranex, perchè assicura un'attività antiemorragica con meccanismo antifibrinolitico nelle più diverse condizioni.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Il Tranex è ben assorbito per via orale e l'effetto è dimostrabile già 15-30 minuti dopo la somministrazione. Somministrato per via endomuscolare o endovenosa il Tranex determina livelli sierici che tendono a decrescere rispettivamente tra 30-60 minuti dalla somministrazione.

La massima concentrazione sierica è raggiunta dopo circa 2 ore e si mantiene elevata per oltre5 ore.

Il prodotto è escreto inalterato con le urine in quantità elevata (fino al 90%) entro 24-48 ore dalla somministrazione.

Queste caratteristiche fanno sì che l'effetto del Tranex sia più duraturo di quello dell'acido aminocaproico.

Il Tranex alle dosi terapeutiche, non interferisce con i processi coagulativi e la sua somminstrazione anche prolungata non sembra accompagnarsi ad una tendenza trombofilica.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del Tranex è estremamente bassa ed è praticamente inesistente la tossicità cronica.

Nella tossicità acuta la DL_{50} è di:

- 1500 mg/Kg nel topo, dopo somministrazione endovena

- 1200 mg/Kg nel ratto, dopo somministrazione endovena

- 3000 mg/Kg nel ratto dopo somministrazione per os.

Nella tossicità subacuta, la somministrazione per os e per 4 giorni di ¼ della DL50 non ha provocato nel ratto casi letali, ne' ha evidenziato reperti patologici.

Nella tossicità cronica, la somministsrazione per os e per 3 mesi di una dose giornaliera di 500, 2500 e 5000 mg/Kg di acido tranexamico a ratti di razza Sprague Dawley, non ha provocato alterazioni macroscopiche ed istopatologiche del fegato, del cuore, dei polmoni, dei reni. Non hanno inoltre subito modificazioni il peso degli organi, il quadro ematico, le concentrazioni ematiche della creatinina, delle tansaminasi, del glucosio, della fosfatasi alcalina. Inoltre da un test effettuato su due generazioni di animali è emerso che non viene compromessa la capacità di concepimento e di fertilità.

Prove sperimentali eseguite su ratti albini, caniadulti e ratti albini in accrescimento, hanno portato risultati in sintonia con quelli finora evidenziati.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
06.1 Eccipienti

Fiale:

acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 5 ml

Capsule:

dimeticone, silice precipitata.

(Le capsule in cui è contenuta la specialità hanno la seguente composizione: gelatina 98%, ossido di ferro rosso E172 1,5% titanio biossido E171 0,5%)

06.2 Incompatibilità

Il Tranex non presenta incompatibilità chimica con altre sostanze eventualmente associate in terapia.

06.3 Periodo di validità

Tranex fiale a 5 ml: anni cinque

Tranex 250 cps: anni cinque

Tranex 500 cps: anni cinque

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna particolare precauzione

06.5 Natura e contenuto della confezione

Tranex fiale 5 ml: Vetro tipo I

Tranex capsule: Blister costituito da accoppiata PVC/alluminio

- 30 capsule da 250 mg

- 6 fiale ml

Tranex “500” 30 capsule

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

vedere punto 4.2.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MALESCI ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO SpA

Via Lungo l’Ema, 7 - Bagno a Ripoli FI

Concessionario per la vendita: Istituto Luso Farmaco D’Italia SpA Via Walter Tobagi, 8 – Peschiera Borromeo (MI).

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tranex 30 capsule”250”: n. 022019018

Tranex 6 fiale: n. 022019032

Tranex “500” 30 capsule: n. 022019020

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

rinnovo AIC: giugno 95

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

giugno 1995

UGUROL

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UGUROL

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

acido tranexamico 250 mg

Una fiala da 5 ml contiene:

acido tranexamico 0,5 g

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare o endovenoso, per uso orale o locale.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Emorragie correlate con alterazione dell'equilibrio tra fibrinoformazione e fibrino-demolizione

In medicina interna:

Terapia e profilassi di:

emorragie intestinali da attivazione plasminica

complicazioni emorragiche da cirrosi epatica

complicazioni emorragiche in presenza di leucemia mieloide acuta e cronica nonchè leucemia linfoide

emorragie in presenza di carcinomi metastatizzanti

ematemesi e melena da ulcera gastro-duodenale

episodi emoftoici

sindromi emorragiche degli emofilici

In otorinolaringoiatria ed in odontoiatria:

Terapia e profilassi di:

epistassi

emorragie post-operatorie da attivazione plasminica quali ad es. adenotonsillectomie, stapedectomie e stapedoplastiche

emorragie alveolari post-estrattive

In ginecologia ed ostetricia:

Terapia e profilassi di:

ipermenorree e menorragie

metrorragie

emorragie da iperplasminemia manifestantisi in occasione di interventi praticati sulla vagina

emorragie iperplasminiche primarie del post-partum

In chirurgia:

Terapia e profilassi di:

emorragie parenchimali intra- e post-operatorie e da lesioni a carico degli organi ricchi di attivatori come ad esempio:

emorragie intra- e post-operatorie a seguito di interventi chirurgici effettuati sul torace;

emorragie intra-e post-operatorie a seguito di interventi effettuati sul cervello;

emorragie intra- e post-operatorie a seguito di interventi di anastomosi porta-cava (cirrosi epatica);

emorragie da traumatizzazione del sangue in corso di circolazione extracorporea;

emorragie in presenza di carcinomi metastatizzanti.

In urologia:

Terapia e profilassi di:

emorragie intra- e post-operatorie dell'apparato urogenitale specie dopo interventi di prostatectomia;

cistiti emorragiche a seguito di terapia radiante per carcinoma genitale;

ematurie

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Modalità di somministrazione:

Per via endovenosa lenta (massimo 5 ml/minuto) o per fleboclisi (in soluzioni glucosate o elettrolitiche); eventualmente anche per via intramuscolare

Per via orale:

Questa modalità di somministrazione concerne sia le compresse sia la soluzione. Oralmente la soluzione è indicata soprattutto in bambini o in pazienti con difficoltà di deglutizione.

Per applicazione locale:

La somministrazione per via endovenosa è soprattutto indicata:

nelle emorragie acute gravi;

per la profilassi pre e per-operatoria in caso di quadri morbosi gravi.

La somministrazione per via orale è soprattutto indicata:

nelle manifestazioni emorragiche insorgenti in medicina interna, in otorinolaringoiatria ed in odontoiatria

per la preparazione di interventi chirurgici in cui si presume possano insorgere emorragie da attivazione plasminica;

nelle ipermenorree;

nei gemizi in ginecologia, nelle cistiti e nelle proctiti emorragiche a seguito di terapia radiante per carcinoma genitale;

per il mantenimento di terapie iniziate per via endovenosa allo scopo di impedire recidive dell'emorragia.

L'applicazione locale diretta o mediante tamponi di garza, previamente imbevuti di soluzione è indicata soprattutto nelle emorragie a livello oro-rino-faringeo in cui si desideri ottenere una rapida emostasi.

Posologia per adulti:

Profilassi per via orale:

La posologia giornaliera media consigliata è di 3-4 compresse di Ugurol da 250 mg, iniziando la somministrazione almeno 1 giorno prima dell'intervento e proseguendo il trattamento per un periodo non inferiore a 3-4 giorni dopo l'atto operatorio.

Nel caso si assuma la soluzione per via orale, diluendo il contenuto della fiala con poca acqua zuccherata, le posologie giornaliere sono di 1½-2 fiale di Ugurol da 0,5 g da assumere secondo gli schemi sopra riportati.

Profilassi per via endovenosa:

La posologia giornaliera media consigliata è di 1 fiala di Ugurol da 0,5 g iniziando la somministrazione almeno 1 giorno prima dell'intervento e proseguendo il trattamento per un periodo non inferiore a 3-4 giorni dopo l'atto operatorio.

Terapia per via orale:

Somministrare, in funzione del quadro clinico, 2-4 compresse di Ugurol da 250 mg 3 volte al giorno oppure 1-2 compresse di Ugurol da 250 mg 6 volte al giorno.

Detto trattamento va protratto fino all'arresto completo dell'emorragia.

Nel caso si assuma la soluzione per via orale, diluendo il contenuto della fiala in poca acqua zuccherata, le posologie giornaliere sono di 1-2 fiale di Ugurol da 0,5 g 3 volte al giorno oppure di ½-1 fiala di Ugurol da 0,5 g 6 volte al giorno.

Terapia per via endovenosa:

Iniziare con una fiala di Ugurol (0,5 g) per via endovenosa lenta. In caso di mancato arresto dell'emorragia somministrare ½ fiala di Ugurol (0,25 g ogni ora) per fleboclisi a goccia.

Terapia per applicazione locale:

Si ricorre di norma al contenuto di 1 fiala che va versato direttamente sulla sede dell'emorragia o applicato mediante tampone di garza previamente imbevuto.

Posologia per bambini:

Profilassi:

Somministrare le compresse o la soluzione per via orale alla dose giornaliera di 5-10 mg/kg iniziando la somministrazione almeno 1 giorno prima dell'intervento e proseguendo il trattamento per un periodo non inferiore a 3-4 giorni dopo l'atto operatorio.

Nel caso di assunzione della soluzione per via orale, diluire il contenuto della fiala con poca acqua zuccherata.

Terapia per via orale:

Somministrare le compresse o la soluzione per via orale alla dose di 10-20 mg/kg 3 volte al giorno oppure di 5-10 mg/kg 6 volte pro die.

Per l'assunzione della soluzione cfr "Profilassi".

Terapia per via endovenosa:

Iniziare con 10 mg/kg per via endovenosa lenta; se necessario somministrare quindi 5 mg/kg/ora per fleboclisi a goccia.

04.3 Controindicazioni

Stati di ipercoagulabilità (possibilità di trombosi e di embolie).

Insufficienze renali gravi (possibilità di accumulo).

Primi mesi di gravidanza.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Data l'ottima tollerabilità locale e generale del preparato, non sono previste precauzioni d'uso particolari.

Nel corso di terapie a lungo termine si consiglia di controllare regolarmente il visus, la visione cromatica, il fondo oculare e il campo visivo.

In caso di forte ematuria proveniente dalle vie urinarie superiori, è bene cautelarsi poiché in questi casi attraverso l'utilizzo di Ugurol esiste il pericolo di ritenzione di un coagulo nel rene e nell'uretra, con conseguente ostruzione delle vie urinarie.

04.5 Interazioni

Non sono segnalati in letteratura fenomeni di incompatibilità del preparato con altri farmaci.

04.6 Gravidanza e allattamento

cfr." Controindicazioni”

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Nessuno.

04.8 Effetti indesiderati

Ugurol viene ottimamente tollerato. Solo in caso di iniezione troppo rapida o di iperdosaggio possono talora manifestarsi malessere, nausea, vomito o diarrea.

In caso di sovradosaggio o di iniezione troppo rapida, sussiste la possibilità di un transitorio abbassamento della pressione sanguigna.

04.9 Sovradosaggio

In caso di iperdosaggio possono talora manifestarsi i sintomi di cui al punto precedente.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
05.1 Proprietà farmacodinamiche

L'Ugurol inibisce l'attivazione sia estrinseca sia intrinseca del plasminogeno a plasmina e rallenta, a dosi terapeutiche, l'azione litica della plasmina già attiva.

In tal modo il preparato è in grado di esplicare un effetto protettivo nei confronti della fibrina, del fibrinogeno e dei principali fattori emocoagulativi, particolarmente in presenza di concentrazioni plasminiche eccedenti quelle normali.

L'inibizione del processo di attivazione plasminica comporta infatti una diminuzione dell'enzima stesso con conseguente possibilità di realizzazione dei processi coagulativi di riparazione e di blocco delle soluzioni vasali.

In altre parole, somministrato a fini terapeutici, l'Ugurol consente di impedire l'eccesso locale e sistemico di plasmina e di riequilibrare contemporaneamente la bilancia emostatica, favorendo l'arresto del sanguinamento.

Somministrato ai fini della profilassi, l'Ugurol permette di prevenire la liberazione dei fattori che intervengono nel processo di attivazione della plasmina.

Nella pratica clinica il farmaco è stato brillantemente sperimentato in moltissimi casi, quali sindromi emoftoiche, sindromi emorragiche dell'apparato digerente, emorragie alveolari post-estrattive, tonsillectomie, emorragie secondarie ad interventi chirurgici particolarmente impegnativi, emorragie ginecologiche.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Il farmaco non è metabolizzato dall'organismo e viene eliminato prevalentemente attraverso l'emuntorio renale nelle 24 ore successive alla somministrazione.

Quota di assorbimento: 90% circa

Tempo di dimezzamento : 80 minuti (dopo somministrazione orale); 45-70 minuti (dopo somministrazione endovenosa)

05.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL50 è di:

- 1500 mg/kg nel topo, dopo somministrazione endovena

- 1200 mg/kg nel ratto, dopo somministrazione endovena

- 3000 mg/kg nel ratto, dopo somministrazione per os

Tossicità subacuta

La somministrazione per os e per 4 giorni di ¼ della DL50 non ha provocato nel ratto casi letali, nè ha evidenziato reperti patologici.

Tossicità cronica La somministrazione per os e per 3 mesi di una dose giornaliera di 500, 2500, 5000 mg/kg di acido tranexamico a ratti di razza Sprague Dawley, non ha provocato alterazioni macroscopiche ed istopatologiche del fegato, del cuore, dei polmoni, dei reni.

Non hanno inoltre subito modificazioni il peso degli organi, il quadro ematico, le concentrazioni ematiche della creatinina, delle transaminasi, del glucosio, della fosfatasi alcalina.

Inoltre da un test effettuato su due generazioni di animali è emerso che non viene compromessa la capacità di concepimento e di fertilità.

Prove sperimentali eseguite su ratti albini, cani adulti e ratti albini in accrescimento, hanno portato a risultati in sintonia con quelli finora evidenziati.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
06.1 Eccipienti

Una compressa da 250 mg di acido tranexamico contiene:

cellulosa microgranulare, calcio fosfato bibasico, talco, amido di mais, metilen caseina, polivinilpirrolidone, sodio laurilsolfato, magnesio stearato, gelatina.

La lacca di rivestimento contiene:

idrossipropilmetilcellulosa, polietilenglicole 4000, lacca E 110.

Una fiala da 0,5 g di acido tranexamico/5 ml contiene:

acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

Nessuna.

06.3 Periodo di validità

Compresse e soluzione: 5 anni

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna

06.5 Natura e contenuto della confezione

astuccio di 20 compresse da 250 mg in blister di polipropilene

scatola di 5 fiale da 0,5 g/5 ml

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rottapharm S.p.A. – Galleria Unione, 5 – 20122 Milano

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 compresse da 250 mg cod. A.I.C. 021458017

5 fiale da 0,5 g/5 ml cod. A.I.C. 021458029

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ugurol è in commercio dal maggio 1970 / 31 Maggio 2000

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/02/2005

UMAN COMPLEX

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UMAN COMPLEX

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore IX della coagulazione del plasma umano (fattore di Christmas).

Fattore II della coagulazione del plasma umano (protrombina).

Fattore X della coagulazione del plasma umano (fattore di Stuart-Prower).

UMAN COMPLEX si presenta come polvere e solvente per soluzione per infusione contenente complesso protrombinico umano. Il prodotto contiene nominalmente le UI dei fattori della coagulazione umana come mostrato nella seguente tabella:

Fattore IX della coagulazione del plasma umano	500 UI/flaconcino
Fattore IX della coagulazione del plasma umano ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili	25 UI/ml (500 UI/ 20 ml)
Fattore II della coagulazione del plasma umano	500 UI/flaconcino
Fattore II della coagulazione del plasma umano ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili	25 UI/ml (500 UI/ 20 ml)
Fattore X della coagulazione del plasma umano	400 UI/flaconcino
Fattore X della coagulazione del plasma umano ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili	20 UI/ml (400 UI/ 20 ml)
Volume solvente	20 ml

Fattore IX titolato secondo lo standard Internazionale.

Il contenuto totale di proteine nel flaconcino è ≤ 300 mg. L’attività specifica del prodotto è superiore a 0,6 UI di fattore IX/mg di proteine.

Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Il medicinale si presenta come una polvere molto igroscopica o solido friabile, bianca o leggermente colorata.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle emorragie e profilassi perioperatoria delle emorragie nella deficienza acquisita dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, come ad esempio nella deficienza causata dal trattamento con antagonisti della vitamina K, o in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è richiesta una rapida correzione della deficienza.

Trattamento delle emorragie e profilassi perioperatoria nella deficienza congenita di alcuni dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, quando il prodotto purificato dello specifico fattore della coagulazione non sia disponibile.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Di seguito sono date solo delle linee guida generali per la posologia. Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dei disordini della coagulazione. Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del disordine della funzione emostatica, dalla sede e dall'entità dell'emorragia e dalla condizione clinica del paziente.

La quantità da somministrare e la frequenza delle applicazioni devono essere sempre calcolate sulla base della risposta individuale.

Gli intervalli terapeutici devono essere adattati alla differente emivita dei diversi fattori della coagulazione del complesso protrombinico (vedere sezione 5.2). Le dosi individuali richieste possono essere identificate solo sulla base di determinazioni regolari dei livelli plasmatici individuali dei fattori della coagulazione interessati o su analisi globali dei livelli del complesso protrombinico (tempo di protrombina, INR), e sul monitoraggio continuo della condizione clinica del paziente.

Nel caso di interventi chirurgici importanti, è indispensabile controllare accuratamente la terapia sostitutiva per mezzo di analisi della coagulazione (dosaggio del fattore della coagulazione specifico e/o test globali per i livelli del complesso protrombinico).

Emorragie e profilassi perioperatoria delle emorragie durante il trattamento con antagonisti della vitamina K:

La dose dipenderà dall'INR prima del trattamento e dall'INR che deve essere raggiunto. La correzione del danno dell'emostasi indotto dall'antagonista della vitamina K persiste per circa 6-8 ore. Comunque, gli effetti della vitamina K, se somministrata simultaneamente, sono di solito raggiunti entro 4-6 ore. Quindi, il trattamento ripetuto con complesso protrombinico umano di solito non è richiesto quando la vitamina K è stata somministrata.

Dato che queste raccomandazioni sono empiriche e che il recupero e la durata dell'effetto possono variare, è obbligatorio il controllo dell'INR durante il trattamento.

Emorragie e profilassi perioperatoria nella deficienza congenita di qualche fattore della coagulazione vitamina K-dipendente quando il prodotto del fattore di coagulazione specifico non è disponibile:

Il calcolo della dose terapeutica necessaria si basa sull' osservazione empirica che approssimativamente 1 UI di fattore IX per Kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore IX plasmatico di 0,01 UI/ml; 1 UI di fattore II o di fattore X per Kg di peso corporeo aumenta rispettivamente l'attività del fattore II o del fattore X plasmatici di 0,02 e 0,017 UI/ml.

La dose somministrata di uno specifico fattore è espressa in Unità Internazionali (UI), che sono correlate allo standard attuale dell'OMS per ogni fattore. L'attività di uno specifico fattore della coagulazione nel plasma è

espressa o come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative ad uno standard internazionale per lo specifico fattore della coagulazione).

L'attività di una Unità Internazionale (UI) di un fattore della coagulazione è equivalente a quella della quantità del fattore contenuto in un millilitro di plasma umano normale.

Per esempio, il calcolo della dose di fattore X necessaria si basa sulla osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore X per Kg di peso corporeo aumenta l'attività del fattore X plasmatico dello 0,017 UI/ml.

La dose necessaria è determinata usando la seguente formula:

Unità necessaria = peso corporeo (Kg) x aumento desiderato di fattore X (UI/ml) x 60dove 60 (ml/Kg) è il reciproco del recupero osservato.

Se il recupero individuale è noto quel valore deve essere usato per il calcolo.

Modo di somministrazione

Sciogliere il preparato come descritto al punto 6.6 ed iniettare o infondere lentamente per via endovenosa.

Si raccomanda di non somministrare dosi superiori a 100 UI/Kg di peso corporeo pro die.

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualunque degli eccipienti.

Reazioni allergiche note all'eparina o anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Dovrebbe essere sentito il parere di uno specialista nella cura dei disordini della coagulazione.

Nei pazienti con deficienza acquisita dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (ad es. se indotta da trattamenti con antagonisti della vitamina K), UMAN COMPLEX deve essere usato solo quando è necessaria una rapida correzione dei livelli del complesso protrombinico, come nelle emorragie maggiori o in chirurgia di emergenza. In altri casi, la riduzione della dose dell'antagonista della vitamina K e/o la somministrazione di vitamina K sono di solito sufficienti.

I pazienti che ricevono antagonisti della vitamina K possono avere un sottostante stato di ipercoagulabilità ed un'infusione di complesso protrombinico umano potrebbe inasprire questa situazione.

Nelle deficienze congenite di un fattore vitamina K–dipendente, deve essere usato il prodotto specifico se disponibile.

Se si manifestano ipersensibilità o reazioni di tipo anafilattico, l'iniezioni/infusione deve essere interrotta immediatamente.

In caso di shock, devono essere seguite le linee guida specifiche attuali della terapia dello shock.

Sicurezza virale

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano specialità medicinali preparate da sangue o plasma umano non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure prese sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come HIV, HBV e HCV e per il virus senza involucro lipidico come HAV. Le misure prese possono avere un effetto limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere grave in gravidanza (infezione fetale) ed in individui con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (es. anemia emolitica).

Una vaccinazione appropriata (epatite A e B) dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono complesso protrombinico umano regolarmente.

È fortemente consigliato che ogni volta che si somministra UMAN COMPLEX ad un paziente, siano registrati sia il nome che il numero di lotto del prodotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

È stato segnalato che l'uso di concentrato di complesso protrombinico plasmatico è associato ad un incremento del rischio di coagulazione intravascolare disseminata, di complicanze tromboemboliche e di infarto miocardico. I pazienti che ricevono concentrato di complesso protrombinico plasmatico devono essere attentamente osservati per individuare segni o sintomi di coagulazione intravascolare disseminata o trombosi.

Per il rischio potenziale di complicanze trombotiche, una sorveglianza clinica per individuare i primi segni di coagulopatie trombotiche e da consumo deve essere iniziata con appropriati test biologici quando questo prodotto è somministrato a pazienti con anamnesi positiva per coronaropatie o infarto miocardico, a pazienti con epatopatie, a pazienti in fase post-operatoria, ai neonati o a pazienti a rischio per fenomeni tromboembolici o coagulazione intravascolare disseminata. In ognuna di queste condizioni, il beneficio potenziale del trattamento con UMAN COMPLEX deve essere valutato nei confronti del rischio di queste complicanze.

Non ci sono dati disponibili riguardo all'uso di UMAN COMPLEX in caso di emorragia perinatale dovuta a deficienza di vitamina K nel neonato.

04.5 Interazioni

Il complesso protrombinico umano neutralizza l'effetto del trattamento degli antagonisti della vitamina K. Non è nota nessuna interazione con altri medicinali.

Interferenza con i test biologici

Quando, in pazienti che ricevono alte dosi di complesso protrombinico umano, vengono eseguite analisi della coagulazione sensibili all'eparina, deve essere presa in considerazione l'eparina contenuta nel prodotto somministrato.

04.6 Gravidanza e allattamento

La sicurezza dell'uso del concentrato di complesso protrombinico plasmatico durante la gravidanza non è stata stabilita da studi clinici controllati.

Gli studi sperimentali sull'animale sono insufficienti per sostenere la sicurezza riguardo alla riproduzione, sviluppo dell'embrione e del feto, decorso della gestazione e sviluppo peri e post-natale.

Pertanto il complesso protrombinico umano può essere usato durante la gravidanza e l'allattamento soltanto in caso di documentata necessità.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non è stato condotto nessuno studio sull'effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

04.8 Effetti indesiderati

Disturbi del sistema immunitario:

La terapia sostitutiva può raramente condurre alla formazione di anticorpi circolanti che inibiscono uno o più fattori del complesso protrombinico umano. La presenza di questi inibitori si manifesta con una insufficiente risposta clinica.

In rari casi si osservano ipersensibilità o reazioni di tipo anafilattico.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

In rari casi è stata osservata piressia.

Patologie vascolari:

In seguito alla somministrazione di concentrato di complesso protrombinico umano c'è il rischio potenziale di embolia e trombosi, coagulazione intravasale disseminata e infarto miocardico (vedere anche la sezione 4.4).

Non ci sono dati consistenti sulla frequenza degli effetti indesiderati ricavati da studi clinici.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	**Effetti indesiderati (MedDRA PT)**
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità , reazioni di tipo anafilattico *, formazione di inibitori di uno o più fattori del complesso protrombinico umano *
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia
Patologie vascolari	Embolia e Trombosi, Coagulazione intravasale disseminata, infarto miocardico

* termine non incluso nel dizionario MedDRA

Per la sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere la sezione 4.4.

04.9 Sovradosaggio

L'uso di alte dosi di concentrato di complesso protrombinico plasmatico è stato associato con casi di infarto miocardico, coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. Pertanto, in caso di sovradosaggio, il rischio dello sviluppo di complicanze tromboemboliche o di coagulazione intravascolare disseminata è aumentato.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antiemorragico, fattori della coagulazione del sangue IX, II e X in combinazione. Codice ATC B02BD01.

I fattori della coagulazione II, VII, IX e X, che sono sintetizzati dal fegato con l'aiuto della vitamina K, sono comunemente chiamati il Complesso Protrombinico.

Il fattore VII è lo zimogeno della serina proteasi fattore VIIa attiva, attraverso la quale parte la via estrinseca della coagulazione del sangue. Il complesso fattore tissutale-fattore VIIa attiva i fattori della coagulazione X e IX, che formano il fattore IXa e Xa. Con l'ulteriore attivazione della cascata coagulativa la protrombina (fattore II) è attivata e trasformata in trombina. Con l'azione della trombina, il fibrinogeno è convertito in fibrina, con conseguente formazione di un coagulo. La normale creazione di trombina è anche di vitale importanza per la funzione delle piastrine come parte della emostasi primaria.

La deficienza isolata grave di fattore VII porta ad una ridotta formazione di trombina e ad una tendenza all'emorragia causate da una minore formazione di fibrina e a una emostasi primaria danneggiata. La deficienza isolata di fattore IX è una delle classiche emofilie (emofilia B). Le deficienze isolate di fattore II o di fattore X sono molto rare, ma in forme gravi causano una tendenza all'emorragia simile a quella vista nell'emofilia classica.

La deficienza acquisita dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti si manifesta durante il trattamento con antagonisti della vitamina K. Se la deficienza diventa grave, ne risulta una forte tendenza all'emorragia, caratterizzata da sanguinamenti retroperitoneali o cerebrali piuttosto che emorragie muscolari e articolari. Anche l'insufficienza epatica grave porta a livelli marcatamente ridotti dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti ed a una tendenza all'emorragia clinica che, comunque, è spesso complessa a causa di uno sviluppo simultaneo di coagulazione intravascolare di basso grado, di bassi livelli di piastrine, di deficienza degli inibitori della coagulazione e di disturbi della fibrinolisi.

La somministrazione del complesso protrombinico umano produce un aumento dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti e può correggere temporaneamente i difetti della coagulazione in pazienti con deficienza di uno o più di questi fattori.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Fattore della coagulazione emi-vita

Fattore II 40 – 60 ore

Fattore IX 16 – 30 ore

Fattore X 30 – 60 ore

05.3 Dati preclinici di sicurezza

I fattori del concentrato di complesso protrombinico sono normali costituenti del plasma umano ed agiscono come i fattori endogeni.

Il controllo della tossicità della singola dose non è rilevante in quanto dosi maggiori causano un sovraccarico.

Il controllo della tossicità di dosi ripetute nell'animale è impraticabile per l'interferenza dello sviluppo di anticorpi verso la proteina eterologa.

Anche dosi diverse volte più grandi di quelle consigliate per Kg di peso corporeo nell'uomo non mostrano effetti tossici negli animali da esperimento.

Dato che l'esperienza clinica non fornisce alcuna indicazione di effetti oncogeni e mutageni dei fattori del complesso protrombinico plasmatico, non vengono considerati imperativi gli studi sperimentali, con particolare riguardo a quelli su specie eterologhe.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Flaconcino di polvere:

sodio cloruro 162,0 mg, sodio citrato 51,6 mg, glicina 92,6 mg, eparina ≤ 250 UI (≤ 12,5 UI/ml), antitrombina III ≤ 2,5 UI (≤ 0,125 UI/ml).

Flaconcino di solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

Il concentrato di complesso protrombinico plasmatico non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali.

Devono essere usati solo dispositivi per l'iniezione/infusione acclusi alla confezione in quanto si può avere inefficacia del trattamento per assorbimento dei fattori della coagulazione alle pareti interne di alcuni dispositivi da iniezione/infusione.

06.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta ricostituito il prodotto va usato immediatamente.

Se dopo ricostituzione il prodotto presenta depositi o torbidità non può essere usato.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2℃ – 8℃).

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Un flaconcino in vetro di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente la polvere corrispondente a 500 UI di complesso protrombinico; un flaconcino in vetro di tipo I con tappo in elastomero di tipo I contenente il solvente di 20 ml; un set sterile e apirogeno, monouso, costituito da un dispositivo a tripla via per la ricostituzione, da una siringa per iniezione e da un ago a farfalla con tubicino in PVC.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Ricostituzione della polvere con il solvente:

portare la polvere ed il solvente a temperatura ambiente;

togliere le capsule di protezione dei flaconcini di polvere e di solvente;

pulire con alcool le superfici dei tappi dei due flaconcini;

aprire la confezione del dispositivo togliendo la parte superiore; fare attenzione a non toccare l'interno (fig. A);

non rimuovere il dispositivo dalla confezione;

capovolgere la scatola del dispositivo ed inserire il puntale in plastica attraverso il tappo del flaconcino di solvente (fig. B);

afferrare il bordo della scatola del dispositivo e sfilarla liberando il dispositivo (fig. C);

tenere il dispositivo collegato al flaconcino del solvente; capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo;

inserire l'altro puntale in plastica attraverso il tappo del flaconcino con la polvere; il vuoto presente nel flaconcino di polvere farà sì che il solvente sia aspirato all'interno del flaconcino di polvere (fig. D);

agitare moderatamente fino a completa solubilizzazione (fig. E); assicurarsi che il prodotto sia disciolto completamente, altrimenti il principio attivo non passerà attraverso il filtro del dispositivo.

fig. A fig. B fig. C fig. D fig. E

Il liofilizzato può essere disciolto più rapidamente scaldando il solvente a bagnomaria e continuando a scaldare il flaconcino dopo la ricostituzione facendo attenzione a non superare mai la temperatura di 37℃.

Se la polvere non è interamente disciolta si ha una perdita di attività legata alla filtrazione. Facendo scendere il solvente lentamente lungo le pareti del flaconcino si evita la formazione di schiuma.

Tempo di ricostituzione mediamente inferiore a 3 minuti.

Somministrazione della soluzione

La soluzione si presenta limpida o lievemente opalescente.

Prima della somministrazione ispezionare visivamente il prodotto per individuare corpuscoli o alterazioni cromatiche. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

Abbassare la valvola del dispositivo verso il flaconcino contenente la soluzione ricostituita e rimuovere il cappuccio che la ricopre (fig. F);

riempire d'aria la siringa tirando indietro lo stantuffo, collegarla al dispositivo ed iniettare l'aria nei due flaconcini (fig. G);

tenendo fermo lo stantuffo, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino della soluzione ricostituita si venga a trovare sopra il dispositivo ed aspirare il concentrato nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente (fig. H);

riportare la valvola lateralmente, nella sua posizione originale e scollegare la siringa;

collegare l'ago a farfalla alla siringa ed infondere od iniettare lentamente per via endovenosa.

fig. F fig. G fig. H

Una volta che (il contenitore per l'infusione è stato aperto), i flaconcini sono stati aperti il contenuto deve essere usato immediatamente.

La soluzione ricostituita e trasferita nella siringa deve essere somministrata immediatamente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kedrion S.p.A. – Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UMAN COMPLEX 500 UI/20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione + set per la ricostituzione e la somministrazione n° 023309103

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Rinnovo: giugno 2005

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2010

WILFACTIN

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

WILFACTIN

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore von Willebrand umano 100 U.I.* per 1 ml di soluzione ricostituita

Un flaconcino contiene 1000U.I. di fattore von Willebrand umano per 10 ml di soluzione ricostituita.

* La potenza del fattore von Willebrand (U.I.) è misurata in base all'attività del cofattore ristocetina (VWF:RCo) con riferimento allo standard internazionale per i concentrati di fattore von Willebrand (WHO).

Prima dell'aggiunta di albumina, l'attività specifica di WILFACTIN è maggiore o uguale a 50 U.I. di VWF:RCo/mg di proteina.

Il residuo di fattore VIII della coagulazione umano presente in WILFACTIN è di norma minore o uguale a 10 U.I./100 U.I. di VWF:RCo. La potenza del fattore VIII è stata determinata usando il saggio cromogenico della Farmacopea Europea.

Per l'elenco completo degli eccipienti si veda il paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE
04.1 Indicazioni terapeutiche

WILFACTIN è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'emorragia o del sanguinamento chirurgico nella malattia di von Willebrand (VWD) quando il solo trattamento con desmopressina (DDAVP) sia inefficace o controindicato.

WILFACTIN non deve essere usato nel trattamento dell'emofilia A.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Per il trattamento della malattia di von Willebrand è necessaria la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disordini dell'emostasi.

Posologia

Generalmente, la somministrazione di una U.I./kg di fattore von Willebrand aumenta di 0,02 U.I./ml (2%) il livello di VWF:RCo circolante.

Si devono raggiungere livelli di VWF:RCo > 0,6 U.I./ml (60%) e livelli di FVIII:C > 0,4 U.I./ml (40%).

L'emostasi non può essere garantita fintanto che l'attività coagulante del fattore VIII (FVIII:C) non abbia raggiunto 0,4 U.I./ml (40%). Occorrono almeno 6-12 ore affinché FVIII:C raggiunga il valore massimo dopo l'iniezione del solo fattore von Willebrand. Il livello di FVIII :C non può essere corretto immediatamente. Pertanto, se il livello plasmatico basale di FVIII:C del paziente è al di sotto di questa soglia critica, in tutte le situazioni nelle quali si dovesse rendere necessaria una rapida correzione dell'emostasi, come nel

trattamento di emorragie, traumi gravi o nella chirurgia d'emergenza, bisogna associare un concentrato di fattore VIII alla prima iniezione di fattore von Willebrand affinché si raggiungano livelli plasmatici di FVIII:C tali da assicurare l'emostasi.

Tuttavia, ove non sia necessario un immediato aumento di FVIII:C, qualora per esempio il livello basale dello stesso sia tale da garantire l'emostasi o nel caso di un intervento chirurgico programmato, il medico può decidere di omettere la co-somministrazione del fattore VIII con la prima iniezione di VWF.

Inizio del trattamento

La prima dose di WILFACTIN va da 40 a 80 U.I./kg, per il trattamento di emorragia o trauma in associazione con, la quantità necessaria di concentrato di fattore VIII calcolata in base al livello plasmatico basale di FVIII :C del paziente, in modo da raggiungere un appropriato livello plasmatico di FVIII :C, subito prima dell'intervento o appena possibile dopo l'esordio dell'episodio di sanguinamento o dopo trauma grave. In caso di intervento chirurgico, somministrare WILFACTIN 1 ora prima della procedura.

Può essere necessaria la somministrazione di una dose iniziale di 80 U.I./kg di WILFACTIN, in particolare nei pazienti affetti da VWD di tipo 3 nei quali il mantenimento di livelli adeguati può richiedere dosi superiori rispetto agli altri tipi di VWD.

Per la chirurgia elettiva, il trattamento con WILFACTIN deve iniziare fra le 12 e le 24 ore antecedenti l'intervento ed essere ripetuto 1 ora prima della procedura. In tal caso non è necessaria la co-somministrazione di un concentrato di fattore VIII, dal momento che normalmente FVIII:C endogeno raggiunge la soglia critica di 0,4 U.I./ml (40%) prima dell'intervento. È comunque necessario accertarsene caso per caso.

Iniezioni successive

Se necessario, il trattamento va protratto per uno o più giorni somministrando una dose giornaliera adeguata di WILFACTIN, da 40 a 80 U.I./kg al giorno, in una o due iniezioni. La dose e la durata del trattamento dipendono dalle condizioni cliniche del paziente, dalla natura e dalla gravità del sanguinamento e dai livelli di VWF:RCo e di FVIII:C.

Dietro consiglio del medico, in particolare nei casi di sanguinamento lieve o moderato, è possibile istituire il trattamento in regime domiciliare.

Profilassi

WILFACTIN può essere impiegato per la profilassi a lungo termine, a dosaggi adattati caso per caso. Dosi di WILFACTIN comprese fra le 40 e le 60 U.I./kg, somministrate 2 o 3 volte a settimana, riducono il numero di episodi di sanguinamento.

I dati degli studi clinici non definiscono una risposta relativamente all'impiego di WILFACTIN nei bambini di età inferiore a 6 anni e nei pazienti che non sono mai stati trattati.

Modo di somministrazione

WILFACTIN si presenta sotto forma di polvere da ricostituire al momento dell'uso con acqua per preparazioni iniettabili, come illustrato al paragrafo 6.6. "Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento".

WILFACTIN deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa, in dose singola, immediatamente dopo la ricostituzione, ad una velocità massima di 4 ml/minuto.

04.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso uno qualsiasi dei costituenti.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Nei soggetti con sanguinamento in atto, si raccomanda di somministrare in associazione un concentrato di fattore VIII con un concentrato di fattore von Willebrand a basso contenuto di FVIII come trattamento di prima linea.

Come con tutti i prodotti a base di proteine somministrati per via endovenosa, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo ed osservati attentamente per l'intera durata dell'infusione in modo da evidenziare eventuali sintomi. È necessario informare i pazienti riguardo ai segni precoci di reazioni di ipersensibilità quali orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, affanno, ipotensione e anafilassi. Se si presentano tali sintomi, bisogna immediatamente interrompere la somministrazione. In caso di shock, bisogna praticare il trattamento medico standard che si effettua per lo shock.

Le comuni misure messe in atto per prevenire le infezioni dovute all'uso di specialità medicinali ottenute da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, l'analisi delle singole donazioni e dei pool di plasma per la ricerca di specifici marcatori di infezione, e l'introduzione di metodi efficaci di rimozione/inattivazione virale nel processo produttivo. Malgrado ciò, quando si somministrano specialità medicinali ottenute da sangue o plasma umano, non è possibile escludere completamente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Questa affermazione è valida anche per virus emergenti o di natura ignota e per altri agenti patogeni.

Le contromisure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro quali HIV, HBV e HCV, mentre potrebbero avere valore limitato contro i virus privi di involucro quali l'HAV e il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può avere conseguenze gravi per le donne in stato di gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (per esempio anemia emolitica).

Per i pazienti che ricevano con regolarità fattore von Willebrand ottenuto dal plasma umano, va considerata la possibilità di vaccinare opportunamente il paziente (contro l'epatite A e l'epatite B).

Si raccomanda di prendere nota della denominazione e del numero di lotto del prodotto ogni qualvolta si somministra WILFACTIN ad un paziente, in modo da poter risalire al lotto di produzione somministrato a ciascun paziente.

Vi è il rischio dell'insorgenza di eventi trombotici in particolare nei pazienti che presentano noti fattori di rischio clinici o di laboratorio. I pazienti a rischio devono pertanto essere tenuti sotto controllo per evidenziare eventuali segni precoci di trombosi. Istituire la profilassi contro la tromboembolia venosa seguendo le attuali linee guida.

I pazienti con VWD, in particolare quelli con VWD di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) nei confronti del VWF. Se non vengono raggiunti i livelli plasmatici attesi di attività del VWF:RCo, o se non si riesce a controllare il sanguinamento con una dose adeguata, si raccomanda di eseguire un dosaggio appropriato per valutare la presenza di inibitore di VWF. Nei pazienti che presentano livelli elevati di inibitore, il trattamento con VWF può risultare inefficace e si dovrebbero dunque considerare strategie terapeutiche alternative. Tali soggetti devono essere seguiti da medici esperti nel trattamento dei pazienti affetti da disordini dell'emostasi.

Questo medicinale contiene sodio.

Un flaconcino (1000 U.I.) di WILFACTIN contiene 0,3 mmol (6,9 mg) di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione nel caso vengano iniettate più di 3300 U .I . (più di 1 mmol di sodio) nei pazienti con un regime dietetico iposodico.

04.5 Interazioni

Non sono note interazioni fra i concentrati di VWF ed altre specialità medicinali.

04.6 Gravidanza e allattamento

La sicurezza di WILFACTIN durante la gravidanza e l'allattamento non è stata valutata in studi clinici controllati. Gli studi condotti sull'animale non sono sufficienti a dimostrare la sicurezza di WILFACTIN sulla riproduzione, la gravidanza, lo sviluppo dell'embrione o del feto, o lo sviluppo peri- e post-natale.

WILFACTIN va dunque somministrato a donne carenti del fattore von Willebrand in gravidanza o che allattano solo se chiaramente indicato.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

04.8 Effetti indesiderati

Sono state occasionalmente osservate reazioni allergiche o da ipersensibilità in seguito all'uso di prodotti a base di fattore von Willebrand umano: angioedema, bruciore o dolore acuto nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, affanno, le quali possono in taluni casi evolvere fino all'anafilassi grave (shock compreso).

In rari casi si osserva la comparsa di febbre.

In rarissimi casi, i pazienti con VWD, in particolare quelli affetti da VWD di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) nei confronti del VWF. La presenza di inibitori si manifesta come un'inadeguata risposta clinica al trattamento. Questi anticorpi si possono verificare strettamente associati a reazioni anafilattiche. Nei pazienti con reazione anafilattica va pertanto ricercata la presenza di inibitori.

In tutti questi casi si raccomanda di contattare un centro specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Negli studi clinici condotti su 62 pazienti, 23 dei quali affetti da VWD di tipo 3, non è stata rilevata la presenza di inibitori dopo la somministrazione di WILFACTIN.

Vi è il rischio dell'insorgenza di eventi trombotici in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio clinici o analitici noti.

Per la sicurezza rispetto agli agenti trasmissibili, si veda il paragrafo 4.4.

04.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio con il fattore von Willebrand.

Eventi tromboembolici possono verificarsi in caso di sovradosaggio importante.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
05.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici - Fattori della coagulazione del sangue

Codice ATC: B02BD

WILFACTIN si comporta nello stesso modo del fattore von Willebrand endogeno.

La somministrazione del fattore von Willebrand permette di correggere le anomalie dell'emostasi manifestate dai pazienti che soffrono di deficit del fattore von Willebrand (malattia di von Willebrand) a due livelli :

• il VWF ripristina il meccanismo dell'adesione piastrinica al sottoendotelio vascolare nella sede del danno vascolare (dal momento che si lega sia al sottoendotelio vascolare sia alla membrana piastrinica) promuovendo l'emostasi primaria, come dimostrato dalla diminuzione del tempo di sanguinamento. Tale fenomeno si verifica immediatamente e com'è noto dipende in larga misura dal livello di polimerizzazione della proteina.

• il VWF produce una correzione ritardata del deficit del fattore VIII associato. Somministrato per via endovenosa, il VWF si lega al fattore VIII endogeno (che viene normalmente prodotto dal paziente) e, stabilizzandolo, ne evita la rapida degradazione. Di conseguenza, la somministrazione di VWF puro (concentrato di VWF a basso contenuto di fattore VIII) ha come effetto secondario il ripristino dei normali livelli di FVIII:C dopo la prima infusione. Tale effetto è duraturo e persiste durante le iniezioni successive. La somministrazione di FVIII :C contenente la preparazione VWF ripristina i livelli normali di FVIII :C immediatamente dopo la prima infusione.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Uno studio di farmacocinetica, condotto con WILFACTIN su 8 pazienti con malattia di von Willebrand di tipo 3, ha dimostrato che per quanto riguarda il VWF:RCo:

• il picco plasmatico si ottiene fra 30 minuti e 1 ora dopo l'iniezione.

• il recupero medio è di 2,1 U.I./dl per U.I./kg iniettata.

• l'emivita varia fra le 8 e le 14 ore, con una media di 12 ore.

L'aumento dei livelli di fattore VIII è progressivo e ritorna nella norma entro un periodo variabile fra le 6 e le 12 ore. I livelli di fattore VIII aumentano in media del 6% (U.I./dl) all'ora. Pertanto, anche nei pazienti con un livello iniziale di FVIII:C inferiore al 5% (U.I./dl), a 6 ore dall'iniezione, il livello di FVIII:C aumenta fino al 40% (U.I./dl) circa, livello che si mantiene per 24 ore.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore von Willebrand è un normale costituente del plasma umano e agisce come il fattore von Willebrand fisiologico. In base ai dati ottenuti in molti studi pre-clinici su animali non sono risultati effetti tossici di WILFACTIN oltre quelli relativi alla immunogenicità delle proteine umane negli animali di laboratorio. Test di tossicità a dosi ripetute non è effettuabile a causa dello sviluppo di anticorpi alla proteina eterologa negli animali.

Dai dati preclinici di sicurezza non risulta che WILFACTIN abbia potenziale mutageno.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
06.1 Eccipienti

Polvere: albumina umana, arginina cloridrato, glicina, sodio citrato e calcio cloruro.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 Incompatibilità

Fatta eccezione per FACTANE (fattore VIII della coagulazione plasma-derivato), WILFACTIN non deve essere miscelato con altre specialità medicinali.

Utilizzare esclusivamente kit di iniezione/infusione di polipropilene poiché altrimenti il trattamento può risultare inefficace a causa dell'adsorbimento del fattore von Willebrand umano nelle superfici interne di talune apparecchiature di iniezione/infusione.

06.3 Periodo di validità

3 anni.

Dal punto di vista microbiologico si raccomanda di utilizzare il prodotto subito dopo la ricostituzione. La stabilità chimico-fisica- è stata tuttavia dimostrata per 24 ore a 25℃.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale. Non conservare al di sopra dei 25℃. Tenere al riparo dalla luc e. Non congelare.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Polvere in un flaconcino (di vetro tipo I) + 10 ml di solvente in un flaconcino (di vetro tipo II) con sistema di trasferimento - confezione da 1.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Ricostituzione

Seguire le linee guida attuali per la procedura asettica.

Se necessario, portare i due flaconcini (polvere e solvente) ad una temperatura non superiore a 25 ℃

Togliere la capsula di chiusura protettiva dal flaconcino di solvente (acqua per preparazioni iniettabili) e dal flaconcino di polvere.

Disinfettare la superficie di ciascun tappo.

Rimuovere la capsula di chiusura dal dispositivo Mix2Vial. Senza togliere il dispositivo dalla sua confezione unire **l'estremità blu del Mix2Vial** al tappo del flaconcino di solvente.

Rimuovere ed eliminare la confezione. Fare attenzione a non toccare la parte del dispositivo appena scoperta.

Capovolgere il dispositivo-flaconcino di solvente assemblati e unire al flaconcino di polvere **usando la parte trasparente del dispositivo.** Automaticamente il solvente si trasferirà nel flaconcino di polvere. Tenere il dispositivo assemblato e agitare delicatamente per sciogliere completamente il prodotto.

Ora, tenendo la parte con il prodotto ricostituito in una mano e la parte che conteneva il solvente nell'altra, svitare il dispositivo Mix2Vial per separare i flaconcini.

Normalmente la polvere si scioglie istantaneamente e deve sciogliersi completamente in meno di 10 minuti.

Il prodotto ricostituito deve essere esaminato visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere trasparente o lievemente opalescente, incolore o giallina. Non usare la soluzione se si presenta torbida o con depositi.

Somministrazione

- Tenere il flaconcino del prodotto ricostituito in posizione verticale mentre si avvita una siringa sterile sul dispositivo Mix2Vial. Aspirare poi lentamente il prodotto nella siringa.

- Espellere l'aria dalla siringa ed inserire l'ago in vena dopo aver disinfettato la superficie.

- Iniettare lentamente per via endovenosa subito dopo la ricostituzione in dose singola ad una velocità massima di 4 ml/minuto.

Una volta trasferito il prodotto nella siringa, tenendo la siringa saldamente (con il pistone orientato verso il basso), svitare il dispositivo Mix2Vial e sostituirlo con un ago endovenoso o a farfalla.

Qualunque residuo inutilizzato di prodotto o materiale di scarto deve essere smaltito conformemente alle normative locali.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES

3, avenue des Tropiques

BP 305 - LES ULIS

91958 Courtabœuf Cedex

FRANCIA

Concessionario di Vendita

Kedrion S.p.a,

Loc. Ai Conti - 55051, Castelvecchio Pascoli - Barga (Lucca)

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037392014/M

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima Autorizzazione: 14 gennaio 2008

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

18/11/2009